

Wirksamkeit
von niedermolekularem Heparin (CY 216)
in der Prophylaxe
tiefer Bein- Beckenvenenthrombosen:
eine randomisierte, geschichtete,
kontrollierte Studie an 220 Patienten
mit abdominalchirurgischem Eingriff

Peter Vollmar

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554821_0056

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität
München, Klinikum Großhadern (Vorstand Prof.Dr.G.Heberer)

Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin (CY 216) in
der Prophylaxe tiefer Bein- Beckenvenenthrombosen:
eine randomisierte, geschichtete, kontrollierte Studie
an 220 Patienten mit abdominalchirurgischem Eingriff.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Vollmar
aus
Heilbronn/N.
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.H.Stiegler

Mitberichterstatter: Prof.Dr.G.Heberer

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.88

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	7
1.1. Historischer Überblick	7
1.2. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese tiefer Bein- Beckenvenenthrombosen und deren Diagnostik	11
1.3. Aktuelle Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe	20
1.3.1. Physikalische Methoden	20
1.3.2. Pharmakoprophylaxe mit	22
1.3.2.1. Heparinen	22
1.3.2.2. Dextranen	32
1.3.2.3. Thrombozytenaggregationshemmern, Dihydroergo- tamin	33
2. Problemstellung	36
3. Material und Methoden	38
3.1. Material	38
3.1.1. niedermolekulares Heparin (CY 216)	38
3.1.2. Calciumheparinat	40
3.2. Methoden	41
3.2.1. Patientenauswahl	41
3.2.2. Einschlußkriterien	42
3.2.3. Ausschlußkriterien	43
3.2.4. Studienprotokoll	43
3.2.4.1. Einverständnis und Randomisierung	44
3.2.4.2. Anamnese	44
3.2.4.3. Klinische Untersuchungen	45
3.2.4.4. Laborbestimmungen	45
3.2.4.5. Angaben zum Blutverlust (intra- und postoperativ)	46
3.2.5. Radiofibrinogentest	46
3.2.5.1. Prinzip	47
3.2.5.2. Meßapparatur	48
3.2.5.3. Durchführung	49
3.2.5.4. Auswertung (Beispiel)	50
3.2.6. Übersicht über alle Untersuchungskriterien	52
3.2.7. Statistische Methoden	53

4.	Ergebnisse	54
4.1.	Darstellung der Patientenkollektive	54
4.1.1.	Vergleichbarkeit der beiden Kollektive	54
4.1.2.	Darstellung von Patienten, die vom Protokoll abweichend untersucht wurden	59
4.1.3.	Darstellung der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten ("drop out")	61
4.2.	Häufigkeit der Thrombosemanifestationen	63
4.3.	Darstellung der Laborparameter	65
4.4.	Verteilung der Komplikationen	69
5.	Diskussion	74
5.1.	Heparine in der Prophylaxe tiefer VT: Entwick- lung, neuere Aspekte	74
5.2.	Der 125-Jod-Fibrinogentest	75
5.3.	Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Prophylaxe der TVT mit CY 216 und Calciparin	76
5.4.	Ausblick	77
6.	Zusammenfassung	78
7.	Literatur	81
	Lebenslauf	99
	Danksagung	100

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

ADP	Adenosin-5'-diphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
aXaE	anti Faktor Xa Einheiten
DHE	Dihydroergotamin
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
IE(IU)	internationale Einheiten (international units)
LMWH	low molecular weight heparin
OS/US-VT	Ober-Unterschenkelvenenthrombose
PGI ₂	Prostazyklin
pop	postoperativ
PTZ	Plasmathrombinzeit
RFUT	Radiojodfibrinogentest
s.c.	subcutan
SH	Standardheparin
TA	Thrombozytenaggregationshemmer
TG	Triglyceride
TVT	tiefe Venenthrombose
TZ	Thrombinzeit
US	Unterschenkel
US-VT	Unterschenkelvenenthrombose

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Die Geschichte des Heparins begann 1915: während in Europa der erste Weltkrieg tobte, zog der junge Medizinstudent Jay McLean von San Francisco nach Baltimore, um an der John Hopkins Medical School sein Studium fortzusetzen (19).



Abb.1: Jay McLean (1891-1957)
(Photo aus L 'Heparine, Masson
Verlag, Paris 1984 (Hg.: J.-P.Duclos))

Dort betrieb er im Labor des Gerinnungsphysiologen und Chirurgen W.H.Howell experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Gerinnung durch verschiedene Phosphatide (Cephalin, Lecithin, Sphingomyelin und Heparphosphatid). Im Verlauf der Arbeit stieß er auf eine überraschende Entdeckung, die er in seiner schriftlichen Abhandlung nur am Rande erwähnte (Abb.2).



THE THROMBOPLASTIC ACTION OF CEPHALIN

JAY McLEAN

From the Physiological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication, June 15, 1916

...The heparphosphatid on the other hand when purified by many precipitations in alcohol at 60° has no thromboplastic action and in fact shows a marked power to inhibit the coagulation. The anticoagulating action of this phosphatid is being studied and will be reported upon later.

Abb.2: Erstveröffentlichung, in der Jay McLean die Entdeckung einer gerinnungshemmenden Substanz nur kurz erwähnt (105).

W.H.Howell erkannte die bahnbrechende Bedeutung dieser Studien und veröffentlichte 1918 eine weiterführende Arbeit, in der er die neue Substanz "Heparin" nannte (67).

In den folgenden Jahren wurde mit Schwerpunkt an einer Verfeinerung der Technik der Heparinisolierung aus tierischen Organen gearbeitet; 1922 brachte die Firma Hynson, Westcott & Dunning das erste Heparinpräparat auf den Markt.

Als erster applizierte W.H.Howell Heparin am Menschen, indem er mit Heparin versetzte Blutkonserven infundierte, wobei jedoch zwei der sechs Patienten mit Schüttelfrost und Fieberschüben reagierten (68).



Abb.3: William H. Howell (1860-1945)
(Photo aus: L'Heparine, Masson Verlag,
Paris 1984, (Hg. J.-P.Duclos))

Howell war davon überzeugt, daß Heparin zur Behandlung der tiefen Venenthrombose geeignet wäre, er forderte jedoch eine noch bessere Reinigung der Heparinextrakte (46). Weitere Anstrengungen auf diesem Gebiet unternahmen A.F.Charles und D.A.Scott (1933), die eine verbesserte Extraktionsmethode entwickelten (24,123).

Diese Vorarbeiten ermöglichten dem Schweden E.Jorpes, die Struktur des Heparin weitgehend aufzuklären und erste Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus zu gewinnen (73).

C.Crafoord, der Heparin als erster in großem Umfang an chirurgische Patienten verabreichte, veröffentlichte 1937 folgende Erkenntnisse:

Durch die postoperative intravenöse Verabreichung von Heparin wird eine beträchtliche Verlängerung der Koagulationszeit erreicht.

Die präoperative Gabe, die eigentlich wünschenswert wäre, um die Thromboseentstehung zu verhindern, kann intraoperativ zu Blutungskomplikationen führen.

Die intravenöse Injektion muß in kurzen Intervallen wiederholt werden, damit die Wirksamkeit erhalten bleibt.

Die Anwendung am chirurgischen Patienten ist möglich. Toxische Symptome wurden nicht beobachtet (29).

In der Folgezeit kam es zu einer breiten klinischen Anwendung bei verschiedenen Indikationen. In unserem Zusammenhang ist die Heparin-gabe aus prophylaktischen Gründen gegen eine TVT von besonderem Interesse.

Denn die tiefe Bein- Beckenvenenthrombose stellt nach wie vor ein klinisch nicht zufriedenstellend gelöstes Problem dar, trotz zahlreicher diagnostischer und therapeutischer Verbesserungen. Deshalb sind prophylaktische Maßnahmen intensiv untersucht worden, um die TVT erst gar nicht entstehen zu lassen. Hier halten wir insbesondere die erst in jüngster Zeit in diesem Zusammenhang gefundenen Erkenntnisse über physiologische und pathophysiologische Mechanismen im tiefen Venensystem für wichtig, die heute einen besseren Einblick in die Pathogenese der Thrombose und somit auch in deren Prophylaxe ermöglichen.

1.2. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese tiefer Bein- Becken- venenthrombosen und deren Diagnostik

Die erste systematische Bearbeitung hinsichtlich der Thrombogenese stammt von R.Virchow, der bereits 1856 (136) die wesentlichen pathogenetischen Faktoren als Trias zusammenfaßte:

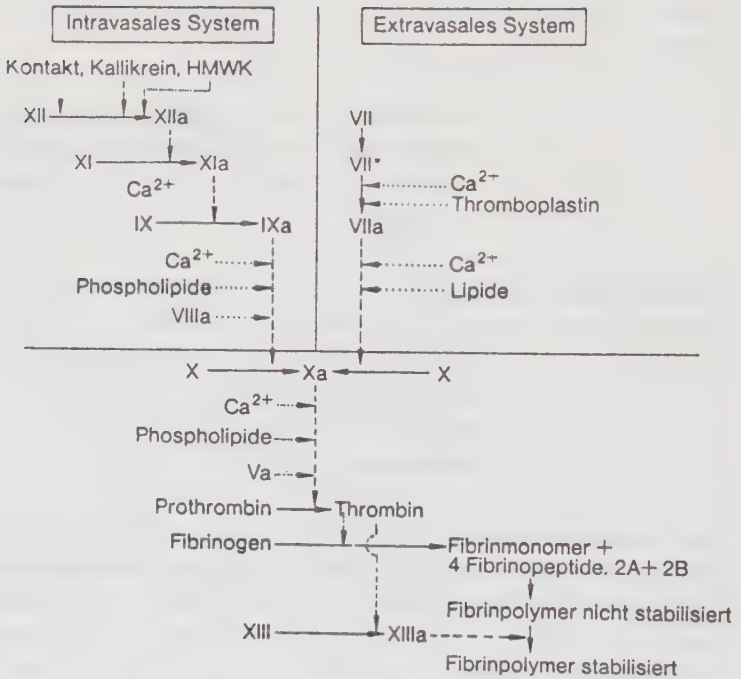
- Verlangsamung des Blutstromes
- Veränderung der (Gefäß-)oberflächen
- vermehrte Molecularattraction zwischen Blut und Gefäß

Hiller (1985) beschrieb diese Faktoren in nur leicht modifizierter Form (59):

- Störung der Zirkulation (Stase)
- Endothelläsion
- Hyperkoagulabilität

Nach unseren modernen Erkenntnissen ist dabei nicht so sehr die Veränderung eines einzelnen Faktors entscheidend. Vielmehr kommt es darauf an, ob die Balance thrombogener und antithrombogener Mechanismen gestört ist. Hier stehen sich im wesentlichen zwei Systeme gegenüber (Abb.4): die Gerinnungskaskade mit ihren zahlreichen Aktivierungsmöglichkeiten als thrombogener Faktor (die Bedeutung der Thrombozyten im venösen Bereich ist noch Gegenstand der Diskussion) und das vaskuläre Endothel als Träger überwiegend antithrombogener Eigenschaften.

Abb.4 gibt einen Überblick über das extrinsische und intrinsische Gerinnungssystem.



Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade im intravasalen und im extravasalen Gerinnungssystem. — Umwandlung, - - - - - enzymatische Wirkung, Verstärkung der enzymatischen Wirkung. HMWK = Hochmolekulares Kininogen.

Abb.4: Schematische Darstellung des physiologischen Gerinnungsablaufs (Gerinnungskaskade)(33)

Die Endothel vermittelte Antithrombogenität ist in Tabelle 1 kurz zusammengefaßt und in Abb.5 schematisiert vereinfacht gezeigt.

Tab.1: Endothel vermittelte Antithrombogenität der Gefäßwand

- Synthese von Glykosaminoglykanen (Heparan, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Hyaluronsäure), Proteoglykanen und Glykokalix
- Produktion einer Heparin ähnlichen Substanz
- Abschirmung von insbesondere subendothelialen, das extrinsische und intrinsische System aktivierenden, Faktoren
- Synthese von Antithrombin III (AT III)
- Aktivierung von Protein C
- Stimulierung der Fibrinolyse durch Synthese des Plasminogenaktivators
- Synthese und Abgabe von Prostazyklin PGI_2
- extrazellulärer Adeninnukleotidmetabolismus und Akkumulation von Thrombozytenaggregation hemmendem Adenosin

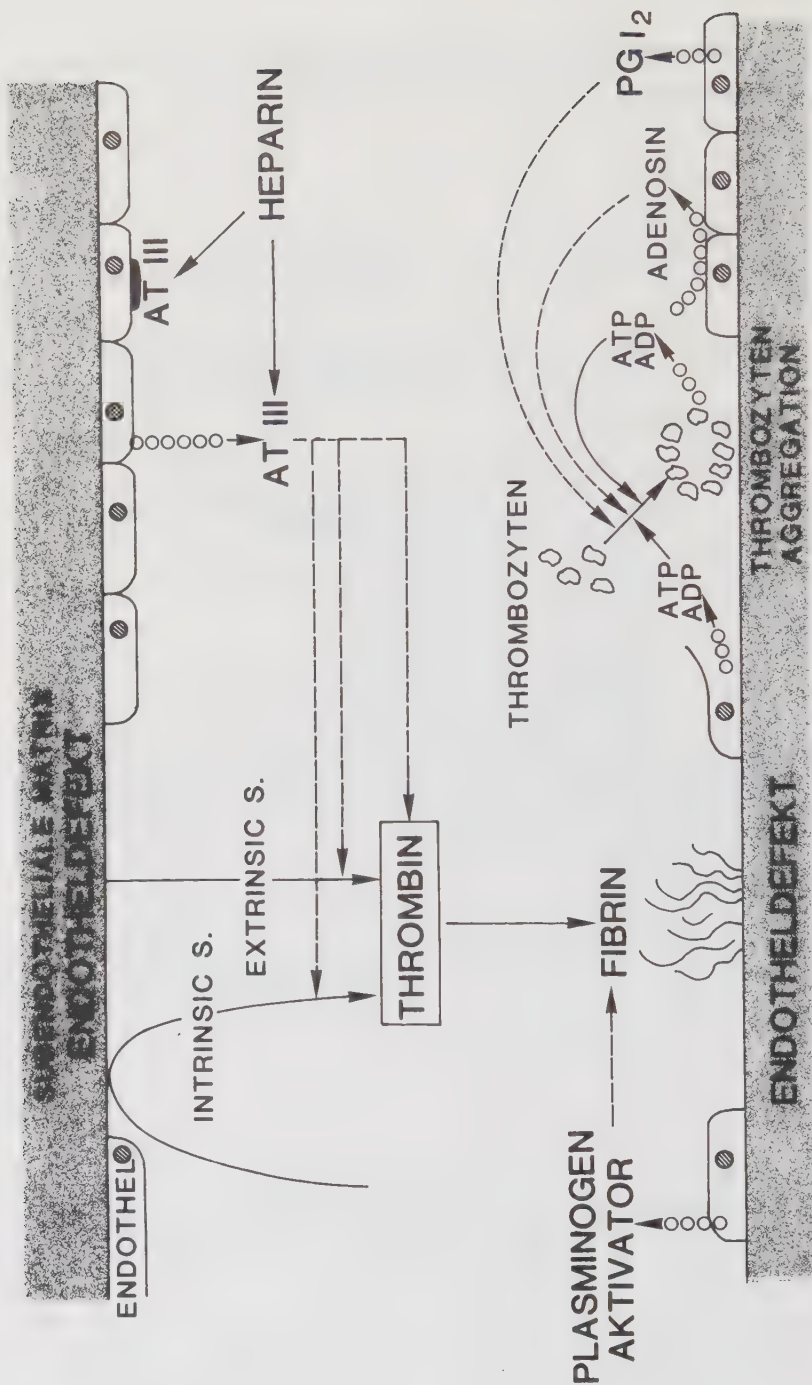


Abb.5: Schematische Darstellung von Thrombose aktivierenden (-→) und hemmenden (---→) Mechanismen im Gefäßlumen. Synthese, Bildung und Freisetzung einzelner Faktoren (OO→).



Abb.6: Normales Endothel der V.cava inf. des Kaninchens (Rasterelektronenmikroskopie 940x, Aufnahme Dr. Stiegler)

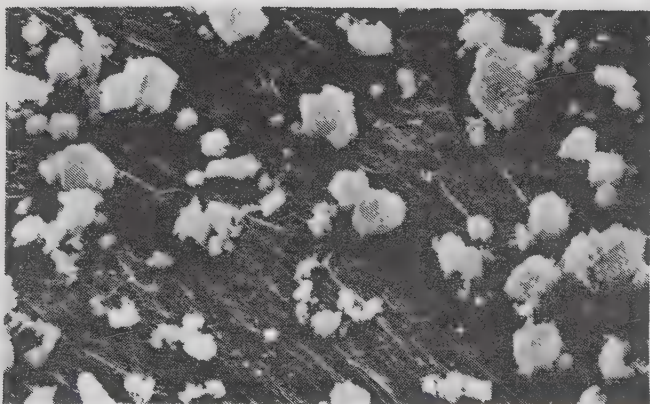


Abb.7: Endothel denudierte Gefäßwand nach Einsatz des Fogarty-Ballon-Katheters an der V. cava inf. des Kaninchens. Zahlreiche Thrombozytenaggregate an der subendothelialen Matrix (Rasterelektronenmikroskopie 2000x, Aufnahme Dr.Stiegler).

Die in Abb.5 gezeigten antithrombogenen Mechanismen sind abhängig von der Intaktheit des venösen Endothels (Abb.6). Zahlreiche Faktoren können jedoch venöses Endothel beeinflussen und über dessen Zerstörung die Thrombose begünstigen. Am besten - meist im Tierexperiment - untersucht sind mechanisch entstandene Läsionen, die z.B. zu einem großflächigen Endotheldefekt führen können (Abb.7).

Wird die Balance thrombogener und antithrombogener Mechanismen gestört - z.B. durch ein Endotheltrauma oder durch Stase - entsteht lokal ein Thrombus. Bleibt dieser durch die antithrombogene Aktivität des unmittelbar benachbarten intakten Endothels auf den Ort der Läsion begrenzt, so ist eine Restitutio möglich. Reichen diese antithrombogenen Mechanismen jedoch nicht aus, folgt ein Thrombuswachstum und schließlich die Verlegung der venösen Strombahn. Aszendierendes und deszendierendes Thrombuswachstum führen dann zur tiefen Bein-Beckenvenenthrombose.

Im folgenden werden die diagnostischen Möglichkeiten zum Erfassen einer TVT beschrieben und anschließend die aktuellen prophylaktischen Maßnahmen dargestellt, mit denen die Inzidenz tiefer VT verringert werden kann.

Möglichkeiten der Thrombosedagnostik

a) Klinische Hinweise

Die Treffsicherheit der Diagnostik bei alleiniger klinisch-anamnestischer Untersuchung liegt bei 50%, da die Entwicklung der TVT oft uncharakteristisch verläuft. Häufig treten Schwellungen der befallenen Extremität auf (meist perimalleolär beginnend und dann aufsteigend). Ziehende Schmerzen, die durch bestimmte Handgriffe (Homan'sches Zeichen, Payr'sches Zeichen) ausgelöst oder verstärkt werden sowie im fortgeschrittenen Stadium die bläulich-livide Verfärbung der Extremität geben diagnostische Hinweise (60,133).

Dies bedeutet letztlich, daß klinische Hinweise zwar ernst zu nehmen sind, eine exakte Diagnose jedoch erst durch weiterführende Untersuchungen möglich ist.

b) Ultraschall - Doppler Verfahren

Dieses gehört zu den objektiven diagnostischen Verfahren und bietet die Möglichkeit, eine tiefe Venenthrombose ohne invasives Vorgehen zu erkennen. Eine ausreichende Treffsicherheit besitzt es allerdings nur in der Oberschenkel- und Becken- etage. Wesentlicher Hinweis für eine Thrombose ist, daß die durch In- und Expiration hervorgerufenen Druckschwankungen der venösen Blutsäule bei Verlegung der Beckenvenenstrombahn aufgehoben sind. Das Verfahren ist als Screeningmethode zur Erkennung tiefer Oberschenkel- und Beckenvenenthrombosen bei vorliegendem klinischen Verdacht geeignet (125). Eine phlebographische Abklärung ist jedoch in aller Regel (insbesondere bei positivem Befund) für den Therapeuten wünschenswert.

c) Impedanz - Plethysmographie

Es handelt sich um ein nicht-invasives Verfahren, das auf elektrischen, indirekten Messungen der durch Atemexkursionen erzeugten Veränderungen des venösen Blutvolumens beruht. Diese Schwankungen der Impedanz sind bei Vorliegen einer tiefen Venenthrombose verringert bzw. aufgehoben. Bei der Messung ist die Mitarbeit des Patienten erforderlich. Die Treffsicherheit liegt hier bei 75 - 90%. Somit wäre auch hier die Kombination mit einem weiteren objektiven Verfahren angebracht (32,70,120,140).

d) Thermographie

Sie ermöglicht die Darstellung von Hautarealen unterschiedlicher Temperatur. Bei einer tiefen Venenthrombose kommt es durch reaktive, arterielle Hyperämie und verstärkte Durchblutung der oberflächlichen Venen zu einem Temperaturanstieg des betroffenen Areals. Die Treffsicherheit schwankt je nach Untersucher zwischen 80 und 90%. Aufgrund des hohen apparativen Aufwands bleibt die Thermographie im Rahmen der Thrombosedagnostik nur größeren Zentren vorbehalten (27,84).

e) Radiofibrinogentest (RFUT)

Er wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit als diagnostisches Kriterium verwendet und ausführlich auf Seite 46 ff. abgehandelt.

f) Radionuklidphlebographie

Mit ^{99m}Tc markiertes Plasmin oder ^{99m}Tc Albuminmikrosphären werden als Radiodiagnostikum verwendet. Zehn und 30 Minuten nach dessen Injektion in eine Cubitalvene werden bei den um 45 Grad elevierten Beinen Szintillationsmessungen durchgeführt. Ein Vergleich der Ergebnisse mit der Phlebographie ergab eine Trefferquote von 78% (71). Indikation für dieses Verfahren ist die Kontrastmittelallergie (49), die Unbrauchbarkeit dieser Methode zur Beurteilung der Unterschenkelvenen schränkt ihre breite Anwendung jedoch erheblich ein.

g) aszendierende Phlebographie

Sie gilt immer noch als "gold standard" (71) der Thrombosedagnostik, da die Treffsicherheit sehr hoch ist und

gleichzeitig die Lokalisation der Thrombose exakt dargestellt wird. Außerdem bietet sie die Möglichkeit, das Ausmaß der Kollateralisierung, das Thrombusalter (sicherlich schwierig) und bestehende Gefäßanomalien oder -varianten zu beurteilen. Wird das Kontrastmittel bei angelegtem Stauschlauch in die Fußvene injiziert, so bezeichnet man dies als aufsteigende Phlebographie. Äußerst selten wird eine transossäre Punktion erforderlich. Die Klappenfunktion läßt sich am besten mit Hilfe der absteigenden Phlebographie unter Valsalva Manövern beurteilen (138).

Die Phlebographie kennt drei Indikationen:

1. Frühdiagnose der Thrombose
2. Verlaufs - bzw. Behandlungskontrolle bei Thrombosen
3. Darstellung eventuell postthrombotisch geschädigter Venen bei der Indikationsstellung zu Operationen am oberflächlichen Venensystem (102).

Beschrieben wurden folgende Komplikationen des Verfahrens:

- Austritt von Kontrastmittel ins Gewebe (Nekrosegefahr)
- Schädigung der Venenwand durch das Kontrastmittel (eine Thrombophlebitis, sogar eine Thrombose kann entstehen)
- Verschleppung thrombotischen Materials und Embolie
- Kontrastmittelallergie (Gefahr eines anaphylaktischen Schocks) (132).

h) (präoperative) Bluttests

Um Thromboserisikopatienten möglichst schon vor einer geplanten Operation auffindig zu machen, empfehlen verschiedene Autoren Laborparameterkontrollen, die Hinweise auf eine Prädisposition geben könnten. Man fand jedoch bisher noch keinen allgemein verbindlichen und auch im Routineprogramm anwendbaren Screeningtest. Gallus (1973)(47) fand in Verbindung mit postoperativen Radiofibrinogentestmessungen eine erhöhte Thrombosefrequenz bei zuvor erniedrigter aPTT (97). Erhöhte

Beachtung verdient auch das β -Thromboglobulin, das von den Thrombozyten freigesetzt wird (82,104,141). Ludlam (1975) untersuchte 14 Patienten postoperativ mit dem RFUT und / oder phlebographisch. Sechs von 14 hatten eine tiefe Venenthrombose entwickelt und wiesen sowohl gegenüber den acht thrombosefreien Patienten als auch gegenüber 35 gesunden Probanden signifikant erhöhte β -Thromboglobulinspiegel auf (97). Dhall (1982)(30) untersuchte präoperativ bei 65 Patienten aPTT, Plättchenfaktor 3 (PF 3), Thrombozytenaggregationsrate, Fibrinogenkonzentration und Fibrinspaltprodukte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen operierten Patienten mit und ohne Thrombosemanifestation konnte er nicht feststellen. Auch ein von ihm entwickelter diagnostischer Score, in dem Laborparameter zueinander in Beziehung gesetzt wurden, zeigte keine ausreichende Treffsicherheit. Die Verkürzung der aPTT konnte er nicht als prognostisches Merkmal bestätigen. Dies bedeutet, daß bei fehlender exakter Eingrenzung der Risikogruppen nur eine breite Anwendung eines prophylaktischen Prinzipes die Inzidenz der TVT herabsetzen kann.

1.3. Möglichkeiten der Thromboseprophylaxe

1.3.1. Physikalische Methoden

- Frühaufstehen, Physiotherapie, Hochlagern und Wickeln der Beine mit elastischen Binden sind keine gesicherten Verfahren zur Reduktion der postoperativen Thromboserate. Sie stellen jedoch eine sinnvolle Begleitmaßnahme dar.
- Kompressionsstrümpfe (sogenannte TED - Strümpfe), die nach dem Prinzip der abgestuften Kompression funktionieren, werden

ebenfalls als sinnvolle Maßnahme angesehen. Als ideale Druckgradienten gelten Werte von 18 mmHg am Knöchel abfallend auf 8 mmHg am Oberschenkel.

- Tretübungen mit Hilfsapparaturen sind sinnvoll, jedoch in der Anwendung problematisch (intraoperativ nur bei bestimmten Eingriffen passiv anwendbar; setzt Kooperation des Patienten postoperativ voraus; erfordert einen größeren technischen Aufwand).

- die intermittierende pneumatische Kompression der Waden stellt die zur Zeit am besten dokumentierte Methode auf physikalischer Grundlage dar. Es gilt jedoch nicht als gesichert, daß der Steigerung des venösen Rückflusses, die durch Druckänderungen bewirkt wird, die Hauptbedeutung zukommt. Man hat festgestellt, daß durch das Anlegen der Manschetten an den Armen ebenfalls eine Reduktion der tiefen Venenthrombose in den Beinen erzielt wird. Als Ursache nimmt man eine durch mechanische Alteration des Endothels induzierte Steigerung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes an (36).

- elektrische Wadenstimulation : infolge elektrischer Reizung kontrahiert sich die Wadenmuskulatur, es kommt zu kurzdauernden heftigen Plantarflexionen des Fußes bei wählbaren Intervallen. Das Verfahren läßt sich nur intraoperativ anwenden.

- intermittierend pulsierende, graduierte Kompressionsstrümpfe: Kombination zweier Verfahren. Die Anwendung eines pulsierenden und luftdurchlässigen Kompressionsstrumpfes ist sowohl intra- wie auch postoperativ nur bei bestimmten Patienten möglich und erfordert zudem einen größeren technischen Aufwand.

Fazit: verschiedene Autoren konnten eine signifikante Senkung der postoperativen Thromboserate durch physikalische Prophylaxemethoden erreichen, wobei jedoch eine signifikante Senkung der Zahl tödlicher Lungenembolien nicht nachgewiesen werden konnte. Daher kann die alleinige Anwendung dieser Verfahren zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in der Allgemeinchirurgie nicht angeraten werden (51).

1.3.2. Pharmakoprophylaxe

1.3.2.1. Heparine

a) Herkömmliche Heparine

Einführung

Die heute weltweit praktizierte Form der Thromboseprophylaxe mit kleinen subkutan verabreichten Heparindosen geht auf Arbeiten von J.G.Sharnoff (1962)(124) zurück, der das von K.Lenggenhager (93) bereits 1939 kreierte Konzept wieder aufnahm. Das Wirkungsprinzip niedriger Heparindosen besteht darin, daß zur Aktivierung der Hemmwirkung von Antithrombin III auf den in der Thrombogenese eine zentrale Stelle einnehmenden Faktor Xa wesentlich geringere Mengen Heparin notwendig sind als für die Hemmung bereits gebildeten Thrombins (139).

Mit der Einführung des Radiofibrinogentests zur objektiveren Bestimmung der postoperativen Thromboserate durch KAKKAR und seine Mitarbeiter (42,75,76) waren zahlreiche klinische, kontrollierte und randomisierte Studien möglich, die die Überlegenheit der "low dose" Heparinprophylaxe über andere Prophylaxemaßnahmen sichern konnten. In einer groß angelegten Multicenterstudie gelang es Kakkar und seinen Coautoren (1975) sogar, die signifikante Reduktion tödlich verlaufender Lungenembolien unter "low dose" Heparinprophylaxe bei einem großen Kollektiv nachzuweisen (78).

In Tab.2 sind die wichtigsten Studien zusammengestellt.

Tab.2: Zusammenstellung der wichtigsten Studien, die die Wirksamkeit der "low dose" Heparinprophylaxe belegen (61).

AUTOREN	THROMBOSERATE ^x	
	Kontrolle	Heparin s.c
		2x5.000 IE
Gordon-Smith et al.,1972	21/50 (42%)	4/48 (8%)
Kakkar et al.,1972	17/39 (42%)	3/29 (8%)
Nicolaides et al.,1972	29/122(22%)	1/122 (1%)
Ballard et al.,1973	16/55 (29%)	2/55 (4%)
Lahnborg et al.,1974	11/54 (20%)	3/58 (5%)
Schottische Studie,1974	47/128(37%)	15/128(12%)
Abernethy u. Hartsuck,1975	3/62 (5%)	4/63 (6%)
Covey et al.,1975	5/52 (10%)	4/53 (8%)
		3x5.000 IE
Rosenberg et al.,1975	39/89 (44%)	4/55 (7%)
Gallus et al.,1976	66/412(16%)	13/362(4%)
Rem et al.,1975	74/95 (36%)	11/83 (13%)
Kakkar et al.,1975		
International Multitrial	165/667(25%)	48/625(8%)
Gruber,1977	36/100(36%)	12/94 (13%)
Groote Schur Hosp. Group,1979	27/ 99(27%)	12/100(12%)

x

als diagnostisches Kriterium kam in allen Studien der RFUT zur Anwendung

Eigenschaften des Heparins

Heparin kommt vor allem in den Mastzellen vor. Es wird aus Rinderlunge, häufiger jedoch aus Darmmukosa von Rind und Schwein isoliert (130). Eine synthetische Produktion ist bis dato noch nicht möglich. Vor der Anwendung am Patienten muß es völlig von tierischem Eiweiß befreit werden. Das Heparin stellt als saures Mucopolysaccharid die stärkste organische Säure im tierischen Organismus dar. Das Molekulargewicht ist variabel und liegt zwischen 4.000 und 25.000 dalton. Heparin ist ein hochsulfatiertes Mucopolysaccharid, seine Struktur setzt sich aus zwei Untereinheiten zusammen (Abb.8) (74).

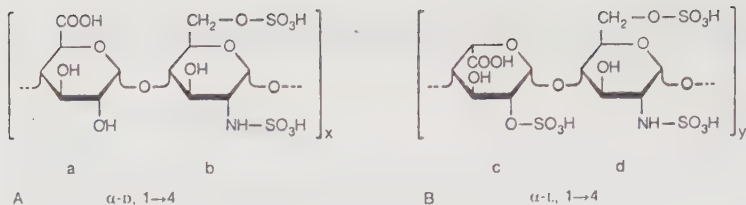


Abb.8: Struktur des Heparin (42)

A besteht aus D-Glucuronsäure (a) und D-Glucosamin-N,O-Sulfat (b)

B besteht aus L-Iduronsäure-2-Sulfat (c) und D-Glucosamin-N, O-Sulfat (d).

Wirkungsweise

Heparin benötigt zur Entfaltung seiner Wirkung die Gegenwart von Antithrombin III, dessen gerinnungshemmender Effekt nach Komplexbildung erheblich verstärkt wird. Es greift in den Gerinnungsablauf im wesentlichen an zwei Stellen ein (Abb.9):

1. der Antithrombin III - Heparin Komplex hemmt Faktor Xa und dadurch letztlich die Aktivierung von Prothrombin .
2. der Komplex hemmt die Thrombin - katalysierte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Hierfür ist rund 30mal mehr Heparin nötig als zur Hemmung der Aktivierung von Faktor Xa (43).

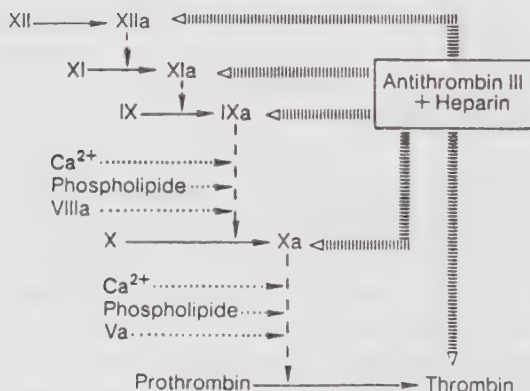


Abb.9: Schematische Darstellung der Hemmung der Gerinnungsfaktoren durch den AT III-Heparin-Komplex (33).

- ➤ hemmende Wirkung
- - - ➤ katalysierende Wirkung
- Umwandlung in aktiven Gerinnungsfaktor
- ➤ Katalyse unterstützende Wirkung

Abb.10 gibt eine Übersicht über die Vielzahl der Wirkungen von Heparin.

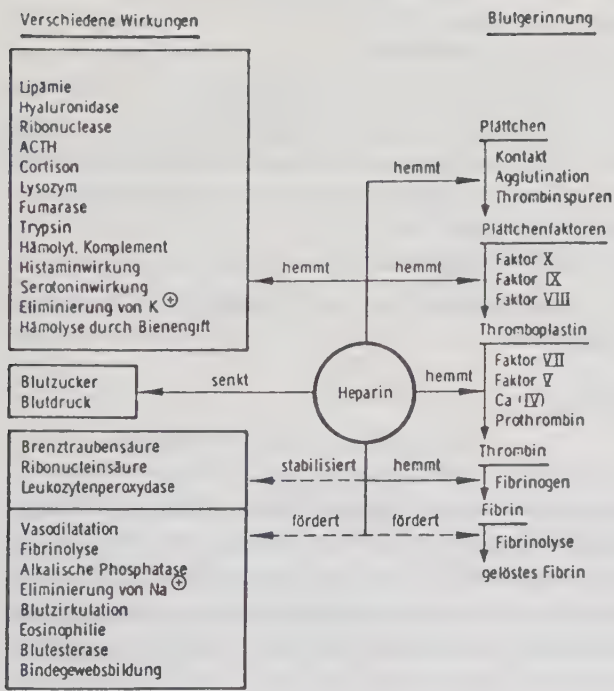


Abb.10: Biochemische Wirkungen des Heparin (48)

Die Halbwertszeit von Heparin im Plasma schwankt je nach verabreichter Dosis und Applikationsform. Nach intravenöser Gabe von 100, 400 oder 800 I.E./kg Körpergewicht liegt sie entsprechend bei einer, zwei oder drei Stunden (43). Nach subkutaner Applikation von Calcium-Heparin (7500IE) beträgt die Halbwertszeit 140 min (39). Heparin wird in der Leber durch das Enzym Heparinase metabolisiert, die inaktiven Abbauprodukte werden über die Niere ausgeschieden (111).

Indikationen zur Gabe von Heparin

Die Indikationen für die Heparinapplikation gliedern sich in eine therapeutische und eine prophylaktische:

1. therapeutische Indikationen

- a) bei akuter tiefer Venenthrombose
- b) bei akuter Lungenembolie
- c) bei akutem arteriellen Verschuß
- d) bei akuter (falls noch keine Blutungen aufgetreten sind) und chronisch disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)
- e) zur Verhinderung der Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf (Hämodialyse, offene Herzchirurgie, gefäßchirurgische und angiologische Eingriffe) (110)

2. prophylaktische Indikationen zur Verhinderung einer akuten tiefen Venenthrombose

Heparinnebenwirkungen

Die Wirkung des Heparins insbesondere bei voller therapeutischer Dosierung wird durch die Bestimmung der Thrombinzeit in s (50), exakter jedoch durch die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT in s) kontrolliert (52). Die Heparinwirkung kann bei schwerer Blutung oder sonstigen Komplikationen durch Protaminchlorid (oder -sulfat) sofort neutralisiert werden.

Heparin wird in der Regel vom Patienten gut toleriert, jedoch sind Blutungskomplikationen möglich und stellen vor allem bei therapeutischer Dosierung ein Problem dar. Bei der "low dose" Prophylaxe kommt es selten zu Blutungszwischenfällen, gelegentlich dagegen zu Wundhämatomen und häufig zu Hämatomen an den Injektionsstellen (78). Bei gleichzeitiger Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern ist das Blutungsrisiko erhöht. Ein in letzter Zeit häufig diskutiertes Phänomen ist die durch Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT). Die

Häufigkeit dieser Nebenwirkung reicht je nach Autor von 2% bis zu 30% (4). Häufig werden plättchengebundene IgG - Antikörper gefunden, deshalb wird als Ursache dieser Thrombozytopenie eine Immunreaktion angenommen (57,61,98). Die Heparintherapie muß in diesen Fällen sofort abgebrochen werden, ein Therapieversuch mit niedermolekularem Heparin ist zu empfehlen, jedoch muß eine Immunreaktion auf LMW-Heparin vorher durch Labortests ausgeschlossen werden (94,117). Eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Heparin ist sehr selten und zeigt sich in Hauterscheinungen. Ein Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist möglich (96). Bei langdauernder Heparinanwendung (z.B. bei Risikoschwangerschaft oder Unverträglichkeit einer Cumarintherapie) muß man an die Möglichkeit einer Osteoporoseentstehung denken (99).

b) Niedermolekulare Heparine

Bereits im Jahre 1960 veröffentlichte Laurent Studien über fraktioniertes Heparin (91). 1976 nahm dann E.A.Johnson den Faden wieder auf, indem er folgendes zeigte: eine durch Gelfiltration (Abb.11) gewonnene niedermolekulare Heparinfraktion besitzt eine höhere anti Xa Aktivität als Standardheparin (Abb.12) (72). Diese Beobachtung wurde von mehreren Arbeitsgruppen in der Folgezeit durch in vitro und in vivo Studien zunächst im Tierversuch und dann an Probanden bestätigt (2,7,20,89,92).

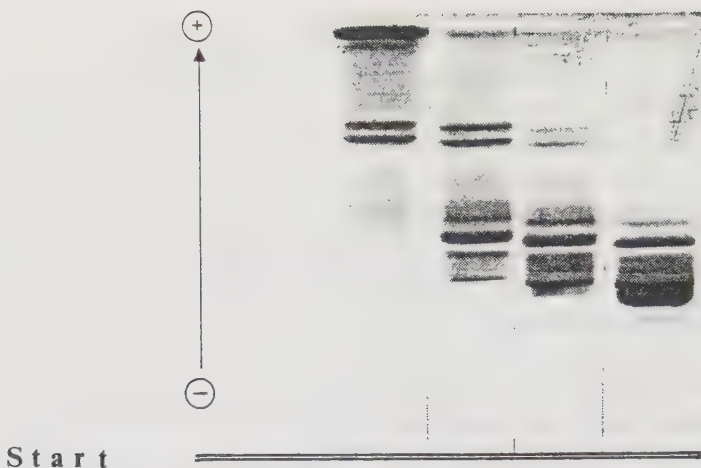


Abb.11: Auftrennung der Heparinbestandteile nach ihrer Ladung in einem pH-Gradienten mittels der Isofokalisationsmethode (34)

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Schluß gezogen, daß durch die selektive Verstärkung der anti Xa Aktivität in vivo durch niedermolekulare Heparine eine bessere thromboseprophylaktische Wirkung bei gleichzeitig geringerer Blutungsgefahr erzielt werden könnte. Eine geringere Blutungsneigung wurde auch deshalb erwartet, da niedermolekulare Heparinfraktionen im Tierversuch eine geringere Beeinflussung der Gesamtgerinnung (gemessen durch die PTT) zeigten (22).

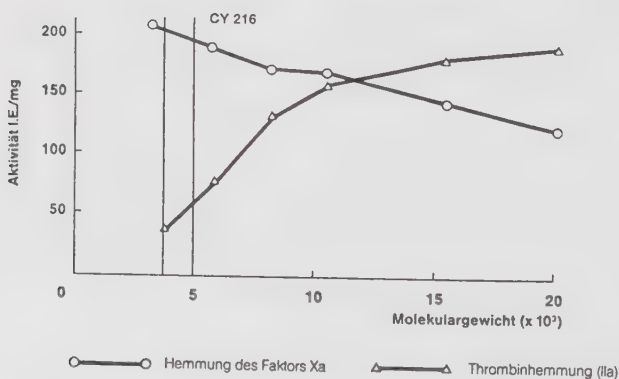


Abb.12: Hemmung der Faktoren Xa und IIa in Abhängigkeit vom Molekulargewicht des Heparins (Fa. Midy-Labaz, Firmeninformation 1985)

Unfraktioniertes Heparin, wie es als Standardheparin seit Jahren in klinischem Gebrauch ist, hat ein durchschnittliches Molekulargewicht von 12.000 bis 15.000 dalton. Niedermolekulare Heparine liegen bei Werten um 5.000 dalton.

Niedermolekulare Heparine werden auf zwei Arten gewonnen, entweder durch Extraktion (Fraktionierung) oder durch Spaltung von Heparinmolekülen (Fragmentierung). Hier finden mehrere Verfahren Anwendung, unter anderem die bereits erwähnte Gelfiltration, die Ultrafiltration, die Flüssigextraktion und Depolimerisation (chemisch oder durch Hitzewirkung) (2,12).

Man unterscheidet zudem niedermolekulares Heparin mit hoher Affinität zu AT III (high affinity oligosaccharides) und solches mit niedriger Affinität (26,28). Daher können niedermolekulare Heparine sich je nach Herstellungsverfahren und Molekülgrösse erheblich in ihren Eigenschaften unterscheiden. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Kettenlänge: Fragmente unter 16-18 Monosacchariden (Molekulargewicht unter 5000 dalton), die die notwendige Bindungssequenz für Antithrombin III enthalten (23), sind nicht lang genug, um sowohl AT III wie auch Thrombin zu binden. Sie können daher ausschließlich AT III binden und lediglich den Gerinnungsfaktor Xa neutralisieren (126) (Komplexbildung von Heparin mit AT III und zwischen Xa bzw. Thrombin, siehe Abb.13 und 14).

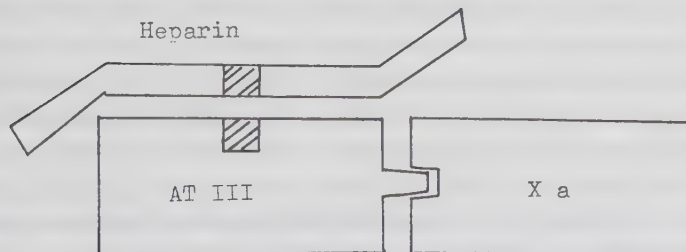


Abb.13: Heparin-AT III-Faktor Xa Komplex (34)

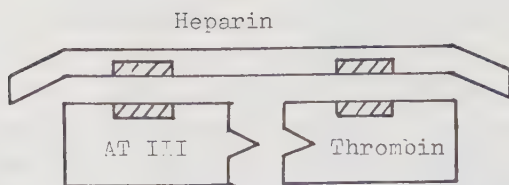


Abb.14: Heparin-AT III-Thrombin Komplex (34)

Mit Hilfe (tier-)experimenteller Studien fand man heraus, daß eine hohe anti Xa Hemmungskapazität nicht per se mit hoher Antithrombogenität einhergeht. Thromboseprophylaxe wird demnach nicht allein durch die anti Xa Aktivität des Heparins erreicht (65,131).

Das machte auch Ockelford (109) deutlich, indem er bei ultraniedermolekularen Heparinen (Molekulargewicht unter 4.000 dalton) trotz hoher anti Xa Aktivität nur eine sehr geringe antithrombotische Wirksamkeit fand (20).

Fareed beschreibt weitere Wirkungen des niedermolekularen Heparins, die nicht durch AT III vermittelt werden: Inhibition der Serinproteasen XIIa sowie IXa, Aktivierung der Fibrinolyse durch Freisetzung von Plasminogenaktivatoren und über Ladungsveränderungen der Gefäßoberflächen (40). Dies wird von anderen Autoren bestätigt (9).

Die Halbwertszeit ist aufgrund der höheren Affinität zum Gefäßendothel länger als bei Standardheparin (10). Die Bioverfügbarkeit liegt nach s.c. Injektion bei 98% (44), während die des Standardheparins nur zwischen 15 und 20% liegt. Daher wird eine einmalige Gabe pro Tag als ausreichend erachtet (53).

Ein grosses Problem vor allem bei klinischer Anwendung wird darin gesehen, daß es bisher nicht gelungen ist, einen allgemeinverbindlichen Standard für die niedermolekularen Heparinpräparate zu entwickeln (1,106). Damit ist bisher keine sichere Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich der Dosierung und

(Neben-) wirkung gegeben. So zeigen verschiedene Messungen mittels üblicher Nachweismethoden erhebliche Differenzen sogar zu den Herstellerangaben (8). Eine Dosierung entsprechend den anti Xa Einheiten wird als nicht ausreichend angesehen. Thomas (131) empfiehlt vielmehr, sich bei klinischer Anwendung auf Trockengewichtsangaben in mg zu stützen, um unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund falscher Dosierung weitgehend auszuschließen. In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, daß die Neutralisierung der Aktivität des niedermolekularen Heparins mit Protaminsulfat zwar möglich ist, jedoch oft nicht vollständig exakt dosierbar wie beim Standardheparin durchgeführt werden kann (31,55,69,101).

Die Nebenwirkungen des niedermolekularen Heparins sind im wesentlichen mit denen des Standardheparins vergleichbar, jedoch in ihrem Ausmaß zum Teil sehr unterschiedlich.

1. Blutungskomplikationen (3,18)

Bei prophylaktischer Dosierung können Wundhämatome im OP Gebiet auftreten. Manche Autoren gehen davon aus, daß die Blutungskomplikationen bei exakter Dosierung geringer sind als bei Standardheparin, da die Interaktion mit den Thrombozyten geringer ist (35,38,62,135).

2. Die Entstehung einer auf Immunvorgängen beruhenden Heparin induzierten Thrombozytopenie und gleichzeitig sogar die Auslösung einer arteriellen Thrombose (15,66,83) dürfte wesentlich seltener als unter Therapie mit Standardheparin sein. Es werden sogar einige Fälle beschrieben, bei denen dieses Krankheitsbild erfolgreich mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde (94,117,137).

3. Bei längerdauernder Anwendung muß mit einer Transaminasenerhöhung, die jedoch nach Absetzen des Präparates reversibel ist, gerechnet werden (113).

4. Ebenso ist die Osteoporosegefahr bekannt (99).

5. Die niedermolekularen Heparine haben einen fördernden

Effekt auf die Lipoproteinlipase und können demnach falsch negative Lipidserumwerte vortäuschen (54).

Die Indikationen für niedermolekulares Heparin erstrecken sich von der prophylaktischen Gabe perioperativ bei all-gemeinchirurgischen (81), gynäkologischen (80) und ortho-pädischen (14,114) Eingriffen über die Verwendung bei Ein-griffen mit extrakorporalem Blutkreislauf, Dialysemaßnahmen (127) bis hin zur Therapie der durch Standardheparin induzierten Thrombozytopenie (HIT).

1.3.2.2. Dextrane

Dextran wurde in den 40er Jahren als Plasmaersatzmittel eingeführt (11). Zwei beobachtete "Nebenwirkungen", nämlich Blutung und Antithrombogenität, führten in den 60er und 70er Jahren zu intensiver Erforschung der Wirkungsweise des Dextran. In Tab.3 sind die Wirkungen der Dextrane aufgeführt.

Tab.3: Wirkungen der Dextrane (11)

- kolloid-osmotischer Effekt
- Penetration semipermeabler Membranen
- Förderung der Erythrozytenaggregation (durch hochmolekulare Dextrane)
- Verminderung der Erythrozytenaggregation (durch niedermolekulare Dextrane)
- Verbesserung des Blutflusses durch Beeinflussung der Erythrozytenaggregation, durch Hämodilution sowie durch
- passive Kapillarerweiterung als Resultat des kolloidosmotischen Effekts
- Histamin und 5-Hydroxytryptaminfreisetzung
- antilipämische Wirkung
- Gefäßendothel und korpuskuläre Blutbestandteile werden mit einem dünnen Dextranfilm überzogen ("coating")
- Änderung der elektrischen Ladung der Erythrozyten
- Beeinflussung des Gerinnungssystems

Die Untersuchung der Dextranwirkungen ergab also eine im Hinblick auf die Thromboseprophylaxe günstige Beeinflussung an zwei Punkten der VIRCHOW'TRIAS ("Stase" und "Molecular-attraction") (134). Die Gleichwertigkeit des Dextran zu anderen thromboseprophylaktischen Maßnahmen ist in mehreren klinischen Studien nachgewiesen worden. In Skandinavien ist es das am häufigsten verwendete Thromboseprophylaktikum (11), in anderen Ländern ist man mit der Anwendung zurückhaltender. Gründe dafür sind:

1. Beeinträchtigung des Patienten durch den notwendigen venösen Zugang,
2. Gefahr der Volumenbelastung, vor allem bei älteren und herzinsuffizienten Patienten,
3. umständliche Handhabung, da wegen häufiger anaphylaktoider Reaktionen (115) zuvor eine "Desensibilisierung" notwendig ist,
4. Nierenschädigung, falls größere Mengen Dextran dehydrierten Patienten verabreicht werden,
5. Blutungsneigung: die Dextran induzierte Verlängerung der aPTT ist bekannt, allerdings sind Blutungskomplikationen seltener als unter Heparintherapie (11,88). Ein typisches Antidot wie bei Heparin fehlt.

1.3.2.3. Thrombozytenaggregationshemmer, Dihydroergotamin

a) Thrombozytenaggregationshemmer (TA)

Experimentelle Untersuchungen konnten selten eine Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer hinsichtlich der Verhinderung einer venösen Thrombose belegen, wenn nur die Häufigkeit der Thrombosen bewertet wurde. Fast alle experimentellen Arbeiten zeigten jedoch einen signifikanten Effekt, wenn Länge, Volumen und Gewicht der Thromben geschätzt oder gemessen wurden (142). Oft wurden Thrombozytenaggregationshemmer untereinander oder mit Heparin kombiniert (95), eine Überle-

genheit gegenüber Heparin als Monotherapie wurde jedoch nicht erzielt (17). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß eine Hemmung der Thrombozytenaggregation besonders beim Endotheltrauma im venösen Bereich sinnvoll erscheint. Dort werden offenbar Mechanismen beeinflusst, die jedoch bei der generellen Prophylaxe nur eine untergeordnete Rolle spielen dürften (128).

b) Dihydroergotamin (DHE)

DHE wirkt auf die Kapazitätsgefäße im Sinne einer Tonus-erhöhung. Es beeinflusst direkt den Tonus der Venenwand durch Stimulierung der glatten Muskelzellen und führt dadurch zu einem verbesserten Blutrückfluss. In Tierversuchen wurde eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes, des Schlagvolumens und des zentralen Venendruckes registriert. Eine Verringerung der Freisetzung von β -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 wurde festgestellt (11,17). Die thromboseverhütende Wirkung der Monosubstanz DHE ist nicht erwiesen, allerdings gibt es klinische, randomisierte und kontrollierte Studien (79,86,122), die eine gute Wirksamkeit des DHE-Heparinkombinationspräparates bei geringerer Blutungsneigung ergaben, verglichen mit der Monosubstanz Heparin. Diese Resultate werden unter anderem auf die venotonisierende Wirkung des DHE Anteils zurückgeführt. Vorteil des Kombinationspräparates ist die Verringerung des Heparinanteiles (Standarddosierung 2×2500 IE bzw. 2×5000 IE Heparin und 0,5 mg DHE), damit wurde auch die geringere Blutungsneigung erklärt (87).

1984 veröffentlichte SASAHARA die Ergebnisse einer amerikanischen Multicenterstudie, in der die thromboseprophylaktische Wirksamkeit des Kombinationspräparates Na-Heparin + DHE geprüft wurde (siehe Tab.4) (122). Insgesamt wurden 880 Patienten, die sich abdominal- oder thoraxchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, in fünf Therapiegruppen randomisiert. Die folgende Tabelle listet die für dieses Kombinationspräparat günstigen Resultate auf:

Tab.4: Ergebnisse der Multicenterstudie (Sasahara et al.,1984)

Therapieschema	Pat. Anzahl	Thromboserate
DHE 0,5mg+Na-Heparin 5000IE s.c.(2x)	214	18/214 (8,4%)
DHE 0,5mg+Na-Heparin 2500IE s.c.(2x)	226	32/226 (14,2%)
Na-Heparin 5000IE s.c.(2x)	222	32/222 (14,4%)
DHE 0,5mg (2x)	110	18/110 (16,4%)
Placebo (2x)	108	22/108 (20,4%)

Die hämorrhagischen Komplikationen sowie die Hämatomrate unterschieden sich in den fünf Gruppen nicht signifikant.

In den letzten Jahren wurden immer mehr vasospastische Komplikationen bekannt, deren Therapie problematisch ist und die in einigen Fällen zur Amputation einer Extremität oder gar zum Tode führten. Diese Nebenwirkungen wurden auf den DHE-Anteil des Kombinationspräparates zurückgeführt (84,118). Daher sind bei der Anwendung von Heparin-DHE zahlreiche Kontraindikationen zu beachten.

2. Problemstellung

In den letzten Jahrzehnten wurde sowohl klinisch wie auch bei den Sektionen eine Zunahme der thromboembolischen Komplikationen registriert (37). In den Industrieländern entspricht die Zahl der tödlichen Embolien pro Jahr etwa der der Verkehrstoten (17). Laut statistischem Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 1975 (zitiert nach 116) verlaufen von den postoperativen thromboembolischen Komplikationen etwa 0,5 - 1% in Form von Lungenembolien tödlich. Darüber hinaus ergeben sich aus den Spätfolgen der nicht tödlich verlaufenden Komplikationen (chronisches Cor pulmonale, postthrombotisches Syndrom) erhebliche medizinische und gesundheitspolitische Probleme. Bisher sind jedoch alle Versuche gescheitert, das Risiko einer thromboembolischen Erkrankung vorherzusagen. Zwar sind in der Vergangenheit Risikogruppen definiert worden (21,85,119). Hierzu zählen

- höheres Alter
- Immobilisation (operativ und nichtoperativ bedingt)
- schwere Begleiterkrankungen (Malignome, cardiopulmonale Erkrankungen)
- Adipositas
- frühere thromboembolische Erkrankungen
- Einnahme Östrogenhaltiger Präparate ("Pille")

Dennoch ist hiermit das individuelle Risiko nicht abzuschätzen. Dies hatte die Einführung einer breiten Thromboseprophylaxe zur Folge. Hierbei erwies sich die s.c. Applikation von Heparin als gut praktikabel und vorteilhaft. Mit der Kombination von Heparin und DHE ließ sich (s. Tab.5) das Thromboseisiko in der postoperativen Gruppe sogar auf 8,4% reduzieren. Dies war zweifellos ein wesentlicher Fortschritt. Dennoch blieb somit eine nicht geringe Zahl von Patienten zurück, deren Risiko groß war, eine thromboembolische Komplikation zu erleiden. Außerdem wurden in letzter Zeit vermehrt Vasospasmen (nach Gabe von DHE) beschrieben, die sogar zum

Verlust der Extremität führten. Die deshalb eingeführten Kontraindikationen schränken wiederum die Anwendung des Kombinationspräparates Heparin-DHE deutlich ein.

Daher stießen die tier- und laborexperimentellen Beobachtungen über die Eigenschaften niedermolekularer Heparinfraktionen (64,65,72,89,90,92) auf großes Interesse. Die hohe antithrombotische Aktivität (anti Xa Aktivität) bei gleichzeitig geringerer Beeinflussung der Gesamtgerinnungsvorgänge (gemessen durch PTT, PTZ, TZ) und längerer Halbwertszeit im Vergleich zum gemischt-molekularen Heparin ließen den Schluß zu, daß hier ein probates Mittel zur Thromboseprophylaxe gefunden wurde.

Erste klinische Befunde mit dem Präparat CY 216 (80,81) zeigten, daß eine einmalige Gabe pro Tag ausreichte, um eine gute antithrombotische Wirkung bei operierten Patienten (diagnostisches Kriterium war der RFUT) zu erzielen. Kakkar registrierte weder eine erhöhte Blutungsneigung noch sonstige signifikant auffällige Nebenwirkungen. Da die in dieser kleineren Studie (81) gewonnenen Erfahrungen bei einer größeren Patientenzahl überprüft werden sollten, war es notwendig, eine große Multicenterstudie zu initiieren.

Wir stellten uns als Teilnehmer an dieser Studie folgende Fragen:

1. Hat das zu prüfende Präparat CY 216 (Fa. Midy/Labaz München) bei einmal täglicher Gabe s.c. im Vergleich zum Kontrollpräparat "Calciparin" (Dosierung 3 x 5.000 IE s.c.) eine gute antithrombotische Wirksamkeit bei Patienten, die sich abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen ?
2. Müssen dabei vermehrt Blutungskomplikationen in Kauf genommen werden ?
3. Welche Nebenwirkungen werden beobachtet ?

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Niedermolekulares Heparin CY 216 (Fa. Midy/Labaz, München)

Es handelte sich beim Prüfpräparat um ein partiell sulfatiertes und acetyliertes Glucosaminoglykan, das durch Gelfiltration aus kommerziellem Heparin gewonnen wurde.

Abb.15 zeigt das Herstellungsverfahren schematisch vereinfacht.

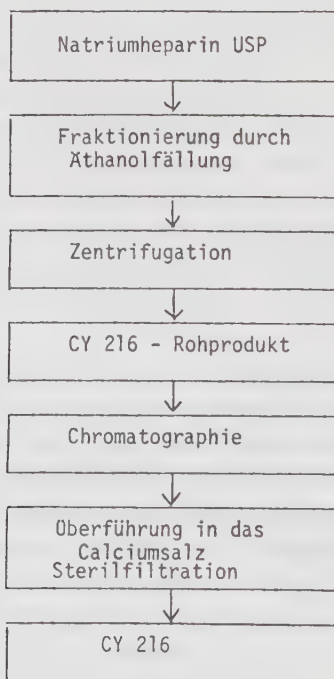


Abb.15: Kurzbeschreibung des Herstellungsverfahrens des Prüfpräparates CY 216 (persönliche Information durch Fa.Midy/Labaz, München 1986), (USP = United States Pharmacopeia Einheiten)

Das mittlere Molekulargewicht von CY 216 beträgt 4.500 Dalton, Minimum 1.800 Dalton; Maximum 8.000 Dalton.

Die Bestimmung des Molekulargewichts erfolgte mit Hilfe definierter Oligosaccharide, die aus 4-20 Saccharidbausteinen bestehen. Als Verfahren kam entweder die Gelchromatographie oder die Hochdruckflüssigkeitschromatographie zur Anwendung.

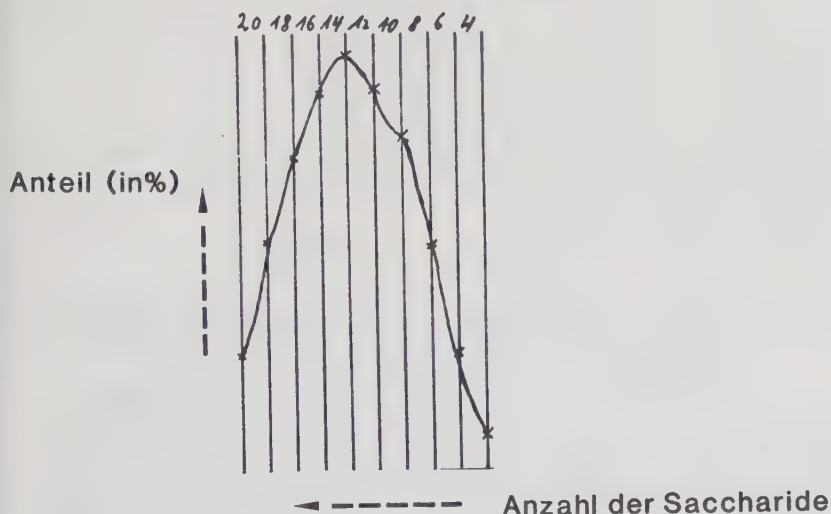


Abb.16: Molekulargewichtsverteilung von CY 216 mit Hilfe der hochauflösenden Gelpermeationschromatographie - Anzahl der Saccharidbausteine in Pfeilrichtung zunehmend (persönliche Mitteilung Fa. Midy/Labaz 1986).

Die spezifische Aktivität entsprechend dem III. Internationalen Standard beträgt:

- aPTT - Aktivität: 50 IE /mg
- anti Xa Aktivität: 200 Einheiten /mg (bestimmt nach der Yin und Wessler Methode, 1973)

Die konzentrierte Lösung des Medikaments mit 25.000 anti Xa Einheiten/ml war in Fertigspritzen mit einem Inhalt von 0,3 ml (entspricht 1875 USP - oder 7500 anti Xa Einh.) abgefüllt (persönliche Mitteilung Fa. Midy/Labaz, München 1986).

Tab.5 gibt einen Überblick über das in der Studie verwendete Dosierungsschema.

Tab.5: Dosierungsschema für CY 216

- 2 Stunden präoperativ ... 0,3 ml s.c.
(1875 USP - E. oder 7500 aXaE)
- 8 Stunden postoperativ .. 0,3 ml s.c.
(1875 USP - E. oder 7500 aXaE)
- 24 Stunden postoperativ .. 0,3 ml s.c.
(1875 USP - E. oder 7500 aXaE)

Die folgenden Injektionen wurden alle 24 Stunden in der gleichen Dosierung (0,3 ml) s.c. bis mindestens zum 7. postoperativen Tag gegeben.

3.1.2. Calcium-Heparinat ("Calciparin", Fa. Midy/Labaz, München)

Es handelte sich um unfractioniertes Heparin, das aus Schweinedarmmukosa gewonnen wurde. Das mittlere Molekulargewicht betrug 12.500 dalton bei einer Verteilung von 3.000 bis 25.000 Dalton, $\times 10^3$). Die Molekulargewichtsverteilungen (Abb.17) beider Prüfpräparate sind in Abb.17 dargestellt.

Tab.6 gibt das Dosierungsschema von Calciumheparinat wieder.

Tab.6: Dosierungsschema von Calciumheparinat

- 2 Stunden präoperativ ... 5000 USP - E. s.c.
- 8 Stunden postoperativ .. 5000 USP - E. s.c.
- 16 Stunden postoperativ... 5000 USP - E. s.c.
- 24 Stunden postoperativ... 5000 USP - E. s.c.

Die gleiche Dosis wurde dreimal täglich s.c. (alle acht Stunden) mindestens bis zum 7. postoperativen Tag gegeben.

Für Cy 216 und Calciumheparinat galt, daß die Injektionen subkutan in eine abgehobene Hautfalte im Bauch - oder Oberschenkelbereich erfolgte.

Ext. (206 nm)

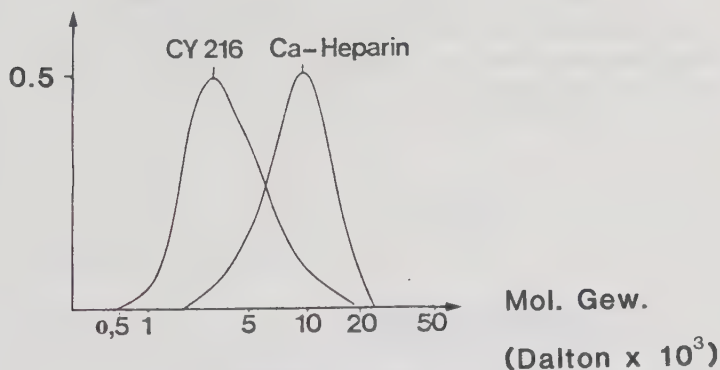


Abb.17: Molekulargewichtsverteilung Calciparin bzw. CY 216 (54)

3.2. Methoden

3.2.1. Patientenauswahl

Vom 18.September 1985 bis zum 16.Mai 1986 wurden in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Klinikum Großhadern (Direktor: Prof.Dr.G.Heberer) 220 Patienten mit abdominellem Eingriff im Rahmen einer internationalen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Multicenterstudie untersucht. Die Gesamtstudie, die 1851 Patienten umfasst, wurde an folgenden Zentren durchgeführt (in Klammern wird der %-Anteil angegeben, mit dem die einzelnen Zentren an der Patientengesamtzahl beteiligt waren):

- | | |
|---|-------|
| 1. Zentrum der Chirurgie, Universitätsklinik Frankfurt a.M. | (3%) |
| 2. Chirurgische Klinik, Kliniken der freien Hansestadt Bremen | (12%) |
| 3. Chirurgische Klinik, Universitätsklinik Mainz | (9%) |
| 4. Zentrum der Chirurgie, Universitätsklinik Heidelberg | (2%) |
| 5. Chirurgische Klinik, Universitätsklinik Würzburg | (12%) |
| 6. Städtisches Krankenhaus Bruchsal | (9%) |
| 7. Chirurgische Klinik, Klinikum Großhadern, LMU München | (12%) |
| 8. Chirurgische Klinik der Universität Tübingen | (8%) |
| 9. Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin | (9%) |
| 10. französische Zentren | (6%) |
| 11. belgische Zentren | (9%) |
| 12. spanische Zentren | (9%) |

3.2.2. Einschlußkriterien

Tab.7 beschreibt alle Einschlußkriterien

Tab.7: Einschlußkriterien

- Alter über 40 Jahre
- definierter abdominaler Eingriff an Galle, Pankreas, Leber, Magen, Dünndarm, Kolon sowie retroperitoneale Tumoren, Leisten- und Narbenhernien
- Dauer des Eingriffs >30 min
- Vollnarkose
- Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung nach erfolgter mündlicher Aufklärung über Ziel und Zweck der Studie
- erlaubte Risikofaktoren waren:
 - Adipositas
 - Herzinsuffizienz
 - Atemwegserkrankungen
 - Arthrose
 - maligne Erkrankungen
 - frühere thromboembolische Komplikationen

3.2.3. Ausschlußkriterien

In Tab.8 werden alle Ausschlußkriterien zusammengefaßt.

Tab.8: Ausschlußkriterien

- Schwangerschaft
- Allergie auf Heparin
- Allergie gegen Kontrastmittel oder Jodide
- Bestehende Thrombozytopenie ($<100.000 \text{ mm}^3$)
- Bestehende, angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung z. B. Hämophilie und/oder abnormaler Hämostasetest (PTT oder PTZ-Verlängerung um 20% des Labornormwertes)
- Nierenfunktionsstörung (Serumharnstoff $>120 \text{ mg\%}$ und/oder Serumkreatinin $>2,0 \text{ mg\%}$)
- Peptisches Ulkus
- Regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Blutgerinnung beeinflussen, innerhalb einer Woche vor Beginn der Operation (z. B. Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika)
- Urologischer, gynäkologischer oder nicht elektiver Eingriff
- Septikämie
- Präoperativ bestehende TVT (bestimmt durch Doppler-Untersuchung oder klinischen Befund)
- Thromboembolische Ereignisse innerhalb von drei Monaten vor der Operation
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Hämaturie
- Patientenalter unter 40 Jahre

3.2.4. Studienprotokoll

Der Meß- und Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom präoperativen Tag bis zum 7. postoperativen Tag. In dieser Zeit konnten die an der Studie teilnehmenden Patienten allen Behandlungen unterzogen werden, die erforderlich wurden. Nicht erlaubt war jedoch die Behandlung mit Cumarinderivaten, Thrombozytenaggregationshemmern, Antirheumatika, Dextran, Prothrombinhemmern, Analgetika vom ASS - Typ und folgenden Cephalosporinen: Latamoxef, Cefoperazon und Cefamandol. Eine Behandlung mit physiotherapeutischen Instrumenten war nicht zugelassen. Das frühe Aufstehen und krankengymnastische Hilfe bei der Mobilisierung wurde gefördert. Das Tragen von "anti-Thrombosestrümpfen" war erlaubt.

3.2.4.1. Einverständnis und Randomisierung

Entsprechend dem Operationsprogramm des kommenden Tages und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle in Frage kommenden Patienten vom Untersucher ausgewählt. Zweck, Inhalt, Durchführung und beabsichtigte Dauer der Studie (in der Regel acht Tage) wurden dem Patienten erklärt. Er wurde über Vorteile und Risiken (Strahlenbelastung) der Teilnahme aufgeklärt. Auf den freiwilligen Charakter seiner Teilnahme wurde besonders hingewiesen. Die Anwesenheit einer dritten Person neben aufklärendem Arzt und dem Patienten (Schwester, PJ Student) war erwünscht, jedoch nicht in jedem Falle möglich. Das Einverständnis der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt a.M. vom 4.Dez. 1984 zum Studienprotokoll lag vor.

Nach der schriftlichen Einwilligung des Patienten wurde dieser einer der beiden Gruppen (CY 216 bzw. Calciparingruppe) zugewiesen. Zwei Randomlisten waren vorbereitet, die eine Schichtung der Patienten in Malignom - und Nichtmalignomträger berücksichtigten (für unser Zentrum wurde das Verhältnis Malignomträger : Nichtmalignomträger auf 1:1 festgesetzt).

3.2.4.2. Anamnese

Besonderes Gewicht wurde auf Hinweise einer früher durchgemachten thromboembolischen Erkrankung gelegt. Die anamnestischen Daten enthielten außerdem Angaben über:

- Alter
- Geschlecht
- Größe und Gewicht
- Rauch - und Trinkgewohnheiten
- alle bestehenden Arzneimittelbehandlungen.

3.2.4.3. Klinische Untersuchung

Sie erfolgte an jedem postoperativen Tag. Dabei wurde insbesondere auf die klinischen Zeichen einer tiefen Venenthrombose und einer Lungenembolie geachtet. Die Operationswunde wurde inspiziert und die Wunddrainagen auf Menge und Qualität des Sekretes kontrolliert. Die Haut und die Schleimhäute wurden sorgfältig auf Blutungszeichen untersucht. Wund- und Injektionshämatome wurden dokumentiert. Ferner wurden Herzfrequenz/min und systolischer sowie diastolischer Blutdruck an den Armen im Liegen gemessen.

3.2.4.4. Laborbestimmungen

Tab.9 gibt einen Überblick über die zeitliche Abfolge der einzelnen Laboruntersuchungen.

Tab.9: Laborbestimmungen

Tag	-1	0	1	2	3	4	5	6	7
<u>Biochemische Untersuchungen</u>									
GOT	x								x
GPT	x								x
Bilirubin (gesamt)	x								x
Cholesterin	x								x
Triglyceride	x								x
Kreatinin	x	O							x
Harnstoff	x	P							x
Blutzucker	x								x
Elektrolyte	x	T							x
		A							
		G							
<u>Hämatologische Untersuchungen</u>									
Erythrozyten	x				x				x
Leukozyten	x				x				x
Hämatokrit	x				x				x
Hämoglobin	x				x				x
<u>Hämostaseologische Untersuchungen</u>									
PTT	x				x				x
Thrombozyten	x				x				x
<u>Urin auf Blut</u>		x	x	x	x	x	x	x	x

Urin wurde routinemäßig täglich mittels eines Teststreifens (Diagnostica MERCK, Darmstadt) untersucht. Die parallel erfolgende Therapie mittels Urindauerkatheter bzw. suprapubischer Blasenfistel wurde registriert.

3.2.4.5. Angaben zum Blutverlust (intra- und postoperativ)

Blutungen wurden folgendermaßen quantifiziert:

intraoperativ

- Schätzung des intraoperativen Blutverlustes durch den Anästhesisten anhand der Blutmenge im Sauger sowie der verbrauchten Kompressen unter Abzug der Spülflüssigkeit
- Angabe der transfundierten Einheiten (Vollblutkonserven, Erythrozytenkonzentrate, fresh frozen plasma)

postoperativ

- Angabe der transfundierten Einheiten
- Schätzung des Blutverlustes durch Drainagen
- Registrierung der Wundhämatome (Größe in cm x cm)

3.2.5. Radiojodfibrinogentest

(Radio Fibrinogen Uptake Test - RFUT)

Der RFUT eignet sich besonders gut zur Diagnostik tiefer Beinvenenthrombosen (16). Seine Sensitivität liegt bei 0,93. Die Methode weist somit eine sehr hohe Sensitivität auf, das heißt, sie erfaßt nahezu alle Beinvenenthrombosen.

Die Spezifität ist mit 0,83 ebenfalls sehr gut. Dies bedeutet, daß der Radiofibrinogentest ein gutes Verfahren ist, falsch-positive Fälle auszuschließen. In der Literatur wird auf eine hohe Übereinstimmung der positiven Befunde des RFUT mit der treffsichersten Nachweismethode einer Venenthrombose, der Phlebographie, berichtet. Lediglich im proximalen Ober-

schenkel- und Beckenbereich erweist sich der RFUT als unzuverlässig (17,45,49,58,108).

3.2.5.1. Prinzip

Das Prinzip des RFUT beruht darauf, daß sich radioaktiv markiertes Fibrinogen nach intravenöser Injektion wie nicht-markiertes endogenes Fibrinogen verhält und somit als radioaktives Fibrin in einen entstehenden oder wachsenden Thrombus eingebaut wird. Man registriert einen Aktivitätsanstieg über dem Thrombus gegenüber der niedrigeren Aktivität des markierten Fibrinogen im Blut und umgebendem Gewebe (Aktivitätsbackground) (103,129).

Der RFUT geht auf Arbeiten von Hobbs und Davis zurück (1960), die im Tierexperiment Thromben mittels $^{131}\text{-J}$ -Fibrinogen szintigraphisch nachweisen konnten. Palko bestätigte dies durch Untersuchungen an Menschen (63,107,112).

Erst 1965 erfolgte durch Atkins und Hawkins die Verwendung von $^{125}\text{-J}$ -Fibrinogen anstelle des $^{131}\text{-J}$ -Fibrinogen als Tracersubstanz (5,6).

Dies bedeutete folgende Vorteile:

- größere in vivo und in vitro Stabilität des $^{125}\text{-J}$ -Fibrinogen aufgrund der geringeren Autoradiolyse infolge weicherer Strahlung
- geringere Strahlenbelastung der Schilddrüse
- die Meßgeräte wurden kleiner und transportabel, da infolge der weicheeren Gammastrahlung Abschirmungsmaßnahmen nicht erforderlich waren. Damit wurde die routinemäßige Anwendung am Krankenbett möglich.

... aber auch Nachteile:

- aufgrund der langen physikalischen Halbwertszeit von 60 Tagen ist aus Strahlenschutzgründen nur eine Inkorporation geringer Aktivität erlaubt. Der Thrombus ist deshalb schlechter darstellbar.

Seine breite Einführung zumindest in der klinisch - wis-

senschaftlichen Medizin (Durchführung randomisierter klinischer Studien) verdankt er der Arbeitsgruppe um Kakkar (42,75,76,77), die das Verfahren standardisierte und es als geringinvasive Methode der Wahl zur Thrombosedagnostik empfahl.

3.2.5.2. Meßapparatur

Angewendet wurde der Thrombusdetektor Modell CCC-4TP der Firma "Technical Associates" (Canoga Park, USA) (siehe Abb.18) . Das Gerät ist transportabel und ermöglicht somit die Messung am Krankenbett. Es verfügt über eine digitale Leuchtanzeige und einen integrierten Drucker. Die absolut gemessenen Counts / Zeiteinheit werden automatisch umgerechnet und als relative (Prozent-)zahlen der präcordial gemessenen Aktivität (100%) angezeigt und ausgedruckt. Somit ist die Vergleichbarkeit der Meßwerte über den gesamten Meßzeitraum gegeben. Das Fenster des Einkanal - Analysators ist auf 125-Jod geeicht, so daß nur dieses Radionuklid gemessen werden kann.

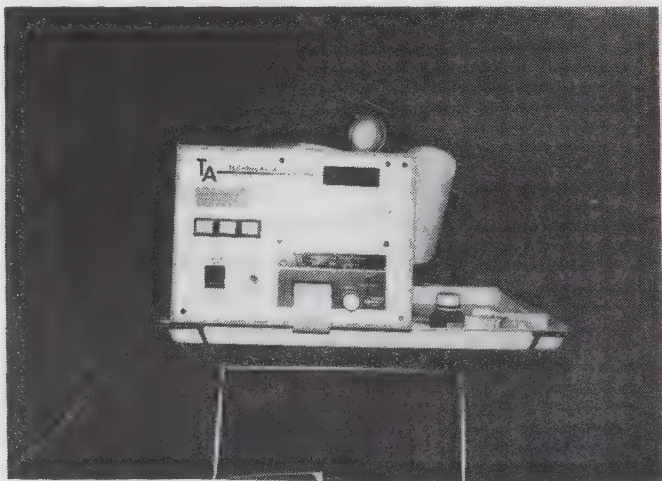


Abb.18: Meßgerät mit Meßsonde zur Durchführung des Radiofibrinogentests

3.2.5.3. Durchführung

Die Patienten erhielten 1,2 mg jodiertes Humanfibrinogen, das in 1 ml Aqua dest. gelöst und dann innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Operation intravenös injiziert wurde. Die Substanz stammte nach Herstellerangaben (Amersham Buchler, Braunschweig) von wenigen ausgesuchten und sicher hepatitistfreien Spendern (siehe auch 16). Eine präoperative Verabreichung des Radiojods wurde abgelehnt, um eine Kontamination von chirurgischem Personal, OP-Instrumenten und OP-Saal zu vermeiden. Nach der Injektion wurde eine Zeitspanne von mindestens vier Stunden abgewartet, bevor die erste Messung durchgeführt werden konnte. Andernfalls wäre eine ausreichende Durchmischung des Radiojodfibrinogens mit den anderen Blutbestandteilen sowie eine eventuelle Umwandlung in Radiofibrin nicht gewährleistet gewesen.

Um die Strahlenexposition der Schilddrüse möglichst gering zu halten, wurde diese zuvor mit Jodid geblockt. Die Schilddrüsenblockade erfolgte auf standardisierte Weise:

am präoperativen Tag wurde 1 ml Endojodin (Fa. Bayer, Leverkusen) intravenös gespritzt. Am OP-Tag erfolgte vor Gabe des Radiojodfibrinogen eine erneute i.v. Injektion von 1 ml Endojodin; dies wurde postoperativ fortgesetzt, bis der Patient Tabletten einnehmen konnte. Dann erhielt er täglich vormittags 125 mg Kalium jodatum Kompreten (Fa. Cascan, Wiesbaden), dies entsprach 1/4 Tablette. Diese Medikation wurde bis zum 14. postoperativen Tag gegeben.

Strahlenbelastung

Die verabreichte Radioaktivität beträgt pro Patient und Injektion 100 μ Curie.

Die Strahlenbelastung des Patienten beträgt:

Ganzkörper	17 mrad
Blut	82 mrad
Harnblase	32 mrad

Die aus der Handhabung resultierende Strahlenbelastung wurde mit ca. 6×10^{-2} mrem/h bezogen auf einen Arbeitsabstand von 45 cm errechnet. Die Gewebshalbwertschicht für die Strahlung ist 16 mm. Die physikalische Halbwertszeit des 125 -Radiojod-fibrinogens beträgt 60 Tage, die biologische Halbwertszeit 4,5 Tage. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere. Spezielle Sicherheitsvorkehrungen für Patient und Untersucher waren aufgrund der geringen Gammastrahlung nicht erforderlich.

3.2.5.4. Auswertung

Die Meßergebnisse an den verschiedenen Meßpunkten (siehe Abb.19) wurden nach den für den Radiojodtest international weitgehend einheitlich gehandhabten Thrombosekriterien ausgewertet (75).

Der RFUT wird als positiv angesehen, wenn ein Meßpunkt am Bein eine Zählrate aufweist, die über 2 Tage um 20% höher ist als

- eine distal benachbarte Position
- die gleiche Position am anderen Bein
- die gleiche Position am gleichen Bein bei der vorhergegangenen Untersuchung.

Alle Patienten mit positiven RFUT-Messungen wurden als TVT-Fälle gewertet. Es wurde angestrebt, bei positivem RFUT eine Sicherung der Diagnose mittels Phlebographie herbeizuführen; falls dies nicht möglich war (Weigerung des Patienten oder schlechter Allgemeinzustand), wurde das Bein mit dem US-Doppler untersucht (bei Lokalisation der Thrombose proximal des Kniegelenks).

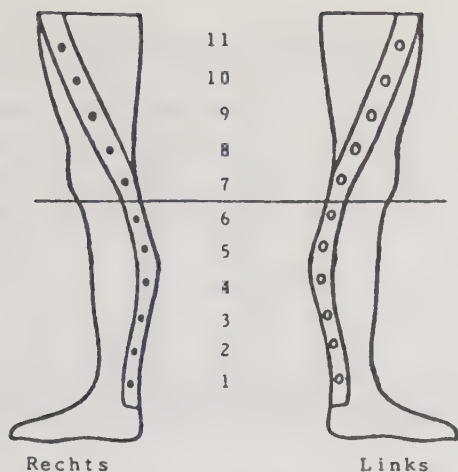


Abb.19: Meßpunkte beim RFUT

Abb.20 zeigt die Meßergebnisse eines Radiojodfibrinogentestes bei unauffälligem Verlauf über 7 Tage, während Abb.21 die Werte eines RFUT bei einer tiefen US-VT wiedergibt (die Meßwerte sind in % zur Präcordialaktivität gesetzt; normalerweise liegen die Differenzwerte unter 20).

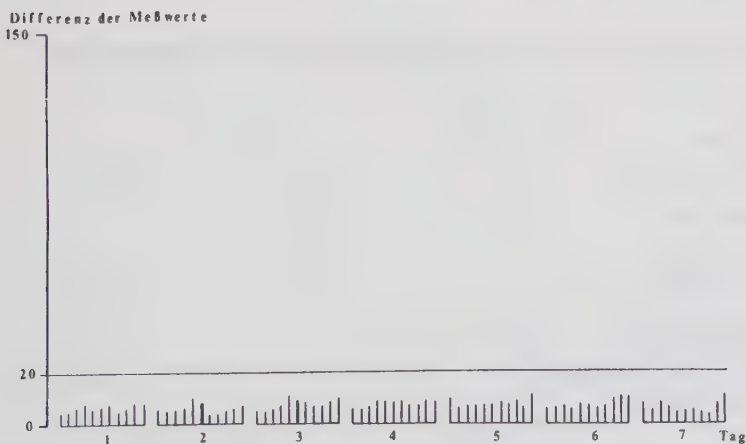


Abb.20: Meßergebnisse des RFUT (Differenzen liegen unter 20)

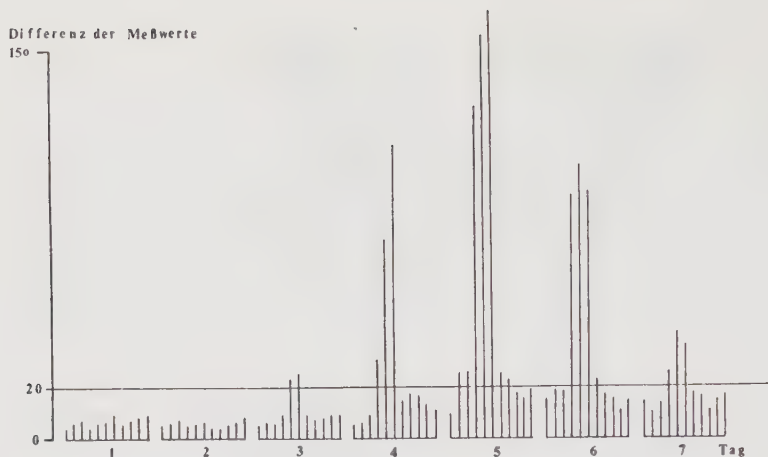


Abb.21: Meßwerte eines RFUT bei einer tiefen US-VT
(Differenzen gehen über den Normbereich hinaus)

3.2.6. Übersicht über alle Untersuchungskriterien

Tab.10 zeigt in einer Übersicht den Zeitplan aller erforderlichen Messungen und Untersuchungen.

Tab.10: Übersicht sämtlicher Messungen und Untersuchungen

Tag:	-1	OP TAG	1	2	3	4	5	6	7
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinanalyse	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biochemische Untersuchung	x								x
Hämatologische Untersuchung	x				x				x
Hämostaseologische Untersuchung	x				x				x
RFUT		x	x	x	x	x	x	x	x

Alle Ergebnisse wurden auf standardisierten Datenbögen gesammelt. Die Datenauswertung wurde mit dem Personalcomputer "M24" der Firma Olivetti und dem Softwareprogramm "LOTUS 123" (Fa. Lotus Development Corporation, Windsor, England) durchgeführt.

Meßwerte werden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SEM) angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Darstellung der Patientenkollektive

Vom 18. September 1985 bis 16. Mai 1986 wurden im Rahmen einer Multicenterstudie zur klinischen Prüfung des niedermolekularen Heparinpräparates CY 216 (Fa. Midy) in der chirurgischen Universitätsklinik München (Klinikum Großhadern) insgesamt 220 operierte Patienten untersucht. Davon mußten sieben Patienten als "drop-outs" gewertet werden. Fünf Patienten wurden zwar nicht ausgeschlossen, konnten jedoch aus verschiedenen Gründen nicht entsprechend dem Studienprotokoll gemessen werden (s.4.1.2.). Endgültig wurden 208 Patienten ausgewertet, davon waren 101 mit CY 216 und 107 mit dem Kontrollpräparat Calciparin behandelt worden.

4.1.1. Vergleichbarkeit der beiden Kollektive

Tab.11 gibt eine Übersicht über beide Patientenkollektive

Tab.11: Allgemeine Patientenangaben ($\pm$ SEM)

	CY 216 Heparin	Standardheparin
Gesamtzahl d. Pat.	109	111
davon ausgewertet	101	107
Männer	62	65
Frauen	39	42
Altersverteilung		
40 - 49 Jahre	29 (28,7%)	25 (23,4%)
50 - 59 Jahre	27 (26,7%)	35 (32,7%)
60 - 69 Jahre	25 (24,8%)	19 (17,8%)
70 - 79 Jahre	18 (17,8%)	28 (26,2%)
80 Jahre u. älter	2 (2,0%)	0 (0,0%)
mittleres Alter	58 ($\pm 11,2$)	58,4 ($\pm 10,8$)
Minimum (Jahre)	40	40
Maximum (Jahre)	81	79
mittlere Grösse (cm)	168,1 ($\pm 8,6$)	168,4 ($\pm 8,5$)
mittleres Gewicht (kg)	70,9 ($\pm 12,7$)	70,3 ($\pm 10,7$)
Minimum	40	46
Maximum	114	99

Die CY 216 Gruppe war mit n = 101 etwas kleiner als die Kontrollgruppe mit n = 107 . Dies lag an der höheren Zahl der "drop-out"-Fälle in der CY 216 Gruppe.

Abb.22 zeigt die Altersverteilung beider Gruppen in graphischer Form.

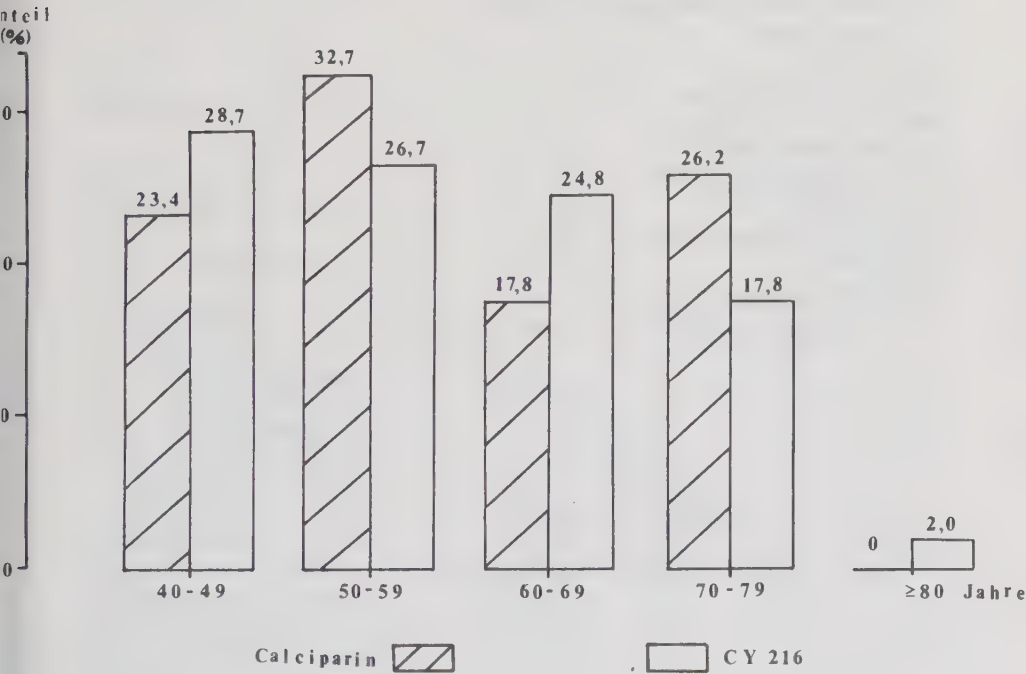


Abb.22: Altersverteilung in Prozent

In Tab.12 sind die Risikofaktoren aufgelistet, in Abb.23 wird die Häufung der Risikofaktoren pro Patient gezeigt.

Tab.12: Risikofaktoren ($\pm$ SEM)

	CY 216 Heparin (n = 101)	Standardheparin (n = 107)
Malignom	50	52
Raucher	27	20
Adipositas	17	19
Diabetes mellitus	6	5
koronare Herzerkrankung	8	18
Z.n.Herzinfarkt	9	10
Hypertonie	24	14
Herzinsuffizienz	13	10
H.Rhythmusstörungen	11	11
pathologisches EKG	27	25
Asthma bronchiale	4	5
chronische Bronchitis	9	9
Z.n. Lungenembolie	2	4
Z.n. TVT	3	1
Ovulationshemmer (Östr.)	2	2
Varicosis	19	18
Arthrose	4	7
mittlere Anzahl an Ri- sikofaktoren pro Patient	2,35 ($\pm$ 1,78)	2,1 ($\pm$ 1,6)

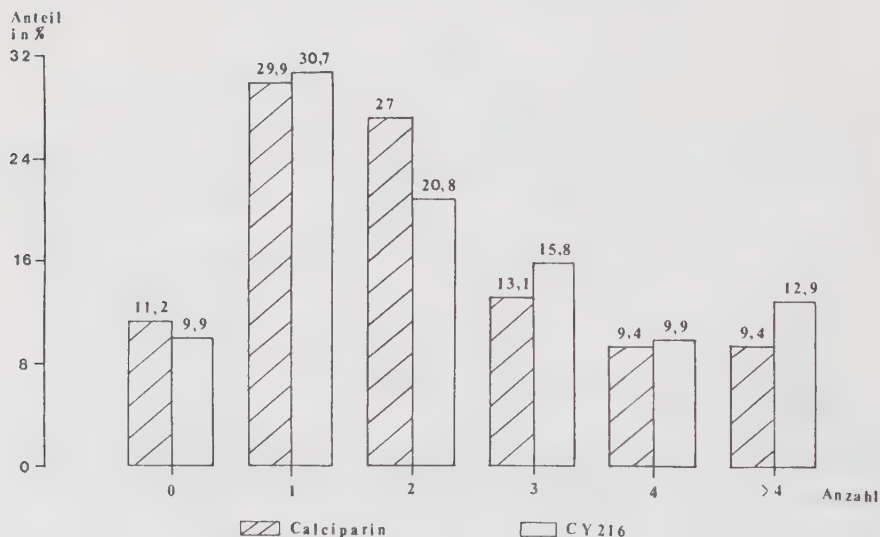


Abb.23: Häufung der Risikofaktoren pro Patient

Insgesamt wurden 242 operative Eingriffe in Vollnarkose durchgeführt. Die Diskrepanz zur Patientenzahl erklärt sich durch die gleichzeitige Ausführung zweier Eingriffe während einer Sitzung bei demselben Patienten (z.B.: Implantation eines A. hepatica Katheters zur Behandlung von Lebermetastasen und gleichzeitige Cholecystektomie oder die mit einer Splenektomie verbundene Gastrektomie). Tab.13 gibt hierüber eine Übersicht, Abb.24 zeigt dies in graphischer Darstellung.

Tab.13: Anzahl und Art der Operationen

	CY 216 Heparin	Standardheparin
Patientenzahl	101 (48,6%)	107 (51,4%)
durchgeführte Operationen	116 (48,0%)	126 (52,0%)
Art der Operation		
Bruchlückenverschluß (BLV)	21	15
Cholecystektomie	16	20
Gallengangsrevision	1	3
Magenoperationen	21	22
-PSV, GE, Pyloromyotomie	5	3
-Magenteilresektion	8	10
-Gastrektomie	8	9
Splenektomie	7	8
colorectale Eingriffe	22	32
-Colonresektion	9	18
-Rektumresektion	7	9
-Rektumexstirpation	6	5
Leberteilresektion,	4	4
A. hepatica Katheter Implant.		
weitere Tumorexstirpationen		
(retroperiton.)	4	4
Dünndarmteilresektion	2	2
Prob laparotomie	9	4
Eingriffe am Anus praeter	4	6
verschiedene Eingriffe	5	6

(PSV = proximal selektive Vagotomie, GE = Gastroenterostomie)

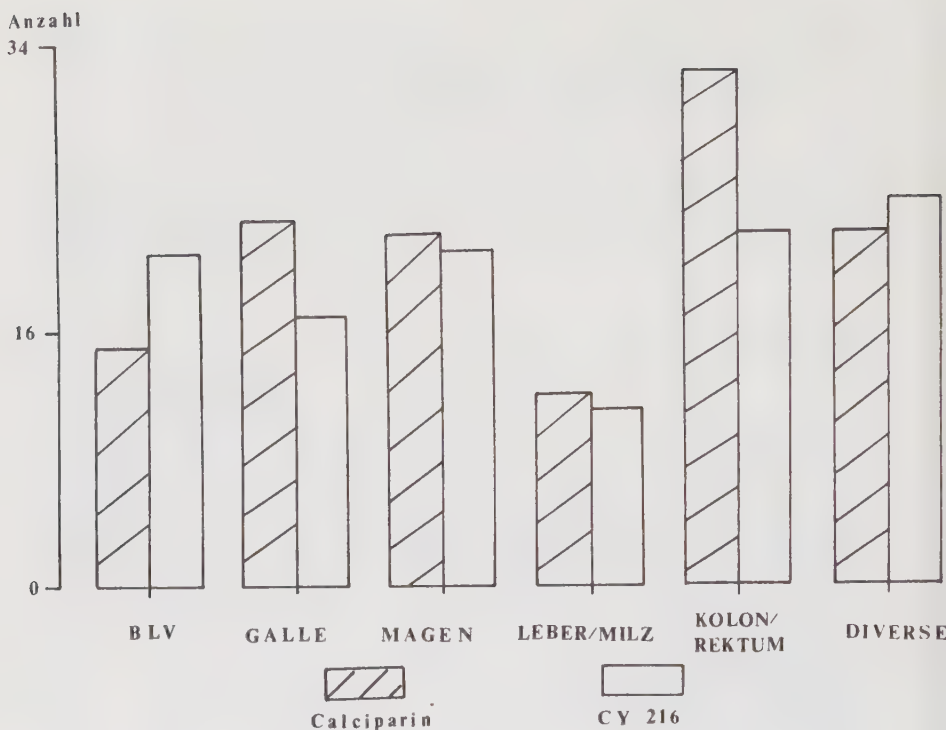


Abb.24: Verteilung der operativen Eingriffe

Die kürzeste Operationsdauer betrug 30 Minuten, der längste Eingriff dauerte 390 Minuten. Der mittlere Zeitabstand von der Gabe der präoperativen Heparindosis (im Rahmen der Prämedikation) bis zum Operationsbeginn betrug in beiden Gruppen etwa zwei Stunden. Das ist auch der erwünschte Zeitabstand, es kam jedoch in Einzelfällen aus organisatorischen Gründen zu beträchtlichen Schwankungen dieser Zeitspanne (s. Tab.14).

Tab.14: Angaben über den Zeitabstand Prämedikation bis Operationsbeginn, Operationsdauer, Anästhesiedauer ($\pm$ SEM)

	CY 216 Heparin	Standardheparin
Zeitabstand Prämedikation- Operationsbeginn (min)		
-mittlere Dauer	128,3 ($\pm$ 53,7)	127,9 ($\pm$ 55,1)
-Minimum	35	42
-Maximum	335	400
Operationsdauer (min)	150,8 ($\pm$ 88,9)	168,2 ($\pm$ 84,5)
Minimum	32	30
Maximum	376	390
Anästhesiedauer (min)	207,1 ($\pm$ 99,6)	228,0 ($\pm$ 96,3)
Minimum	70	70
Maximum	450	500

4.1.2. Darstellung der Patienten, die vom Protokoll abweichend untersucht wurden

PATIENT NR 24 (CY 216)

weiblich, 62 Jahre, Grösse 156 cm, Gewicht 46 kg.

Risikofaktoren: keine

Die Patientin wurde wegen eines Rektumprolaps operiert. Nach der posterioren Rektumresektion mußte die Patientin insgesamt dreimal wegen sehr starker, chirurgisch bedingter, lokaler Nachblutungen reoperiert werden. Aufgrund des erheblichen Blutverlustes und der Gabe von fresh frozen plasma sowie mehrfacher Bluttransfusionen war die Durchführung des RFUT wegen Verlustes an Aktivität nicht möglich. Die Patientin hatte bei der postoperativen klinischen Untersuchung keine thromboembolischen Komplikationen.

PATIENT NR 27 (CY 216)

weiblich, 81 Jahre alt, Grösse 155 cm, Gewicht 47 kg, deutlich reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand. Risikofaktoren:

koronare Herzerkrankung, Hypertonie, Herzinsuffizienz sowie Herzrhythmusstörungen.

Die Patientin litt an einer eingeklemmten Hernia femoralis, deshalb erfolgte die sofortige Operation.

Der am OP-Tag durchgeführte RFUT war unauffällig. Am 1.postoperativen Tag verstarb die Patientin. Eine starke Nachblutung im Wundbereich wurde zuvor durch Kompression behandelt. Die klinisch gestellte Todesursache lautete: zentrales Pumpversagen bei kardiovaskulärer Insuffizienz. Einer Obduktion wurde nicht zugestimmt. Eine Lungenembolie war somit als Todesursache nicht sicher auszuschließen. Klinisch bestand jedoch kein Anhalt für eine TVT.

PATIENT NR 45 (Calciparin)

weiblich, 62 Jahre, Größe 170 cm, Gewicht 101 kg.

Risikofaktoren:

1. Pankreaskopf Ca.
2. Adipositas
3. Hypertonie

Operation: Hemipankreatektomie und Splenektomie; innerhalb der ersten 24 Stunden verlor die Patientin 5000ml Blut (intra- und postoperativ, diffuse Blutung) und erhielt 3500ml Vollblut, 500ml Ery-Konzentrat sowie 1500ml fresh frozen plasma. Das Heparin wurde abgesetzt. Klinisch bestand kein Anhalt für eine TVT.

PATIENT NR 55 (Calciparin)

männlich, 59 Jahre, Größe 175 cm, Gewicht 78 kg.

Risikofaktoren:

1. Pankreaskopf Ca
2. Hypertonie, pathologisches EKG
3. Arthrose

Unter der Diagnose Cholelithiasis wurde cholecystektomiert, wobei intraoperativ das Pankreas Ca festgestellt wurde. Die Whipple'sche Operation wurde vorgesehen. Patient lehnte danach RFUT ab. Klinisch postoperativ kein Anhalt für eine TVT.

PATIENT NR 135 (CY 216)

weiblich, 61 Jahre, Größe 160 cm, Gewicht 50 kg.

Risikofaktoren:

1. Pankreas Ca. mit LK-Metastasierung
2. z. n. Thromboembolie
3. pathologisches EKG.

Operation: Probelaparotomie

Patientin hatte klinisch bei zunehmender Schwellung des ganzen linken Beins ab dem ersten postoperativen Tag deutliche Zeichen einer TVT. Sie lehnte postoperativ den RFUT ab. Da die Patientin auch eine Phlebographie verweigerte, nahmen wir auf Grund des klinischen Bildes eine TVT an.

4.1.3. Darstellung der aus der Studie ausgeschiedenen Patienten ("drop out"-Fälle)

PATIENT NR 16 (Calciparin)

männlich, 78 Jahre, Größe 180 cm, Gewicht 56 kg

Risikofaktoren:

1. metastasierendes Magencarcinom
2. Herzinsuffizienz.

Da sich der Zustand des Patienten nach der erfolgten Probelaparotomie deutlich verschlechterte, wurden bei schlechter Prognose die Therapie eingestellt. Es erfolgte deshalb auch keine weitere Heparin-Gabe.

PATIENT NR 59 (CY 216)

männlich, 50 Jahre, Größe 172 cm, Gewicht 67 kg.

Risikofaktoren:

Rektum Ca. (metastasierend).

Der Patient lehnte nach vorherigem Einverständnis zur Randomisierung die Operation nach Hartmann ab, daher keine Teilnahme an der Studie.

PATIENT NR 100 (CY 216)

weiblich, 59 Jahre, Größe 167 cm, Gewicht 113 kg.

Risikofaktor:

erhebliche Adipositas

Unter der Diagnose Tuboovarialabszesse wurden Uterus-exstirpation und Adnektomie durchgeführt. Postoperativ wurde die Patientin auf der gynäkologischen Station weiterbehandelt und entgegen dem Studienprotokoll Calciparin verordnet. Keine Weiterführung der Messung.

PATIENT NR 162 (CY 216)

männlich, 40 Jahre, Größe 182 cm, Gewicht 129 kg.

Risikofaktoren:

1. Raucher
2. erhebliche Adipositas.

Wegen einer Stomahernie wurde der Bruchlückenverschluß durchgeführt. Postoperativ wurde vom Stationsarzt das Heparinschema auf 3 x 7500 I.E. verändert. Daher Abbruch der Studie.

PATIENT NR 164 (CY 216)

weiblich, 63 Jahre, Größe 156 cm, Gewicht 87 kg.

Risikofaktoren:

1. Rektum Ca.
2. Adipositas
3. Hypertonie
4. Z. n. thromboembolischer Komplikation
5. Varikosis

Nach der Rektumresektion wurde das Heparinschema auf 3 x 7500 I.E. verändert. Daher Abbruch der Studie.

PATIENT NR 172 (Calciparin)

weiblich, 62 Jahre, Größe 154 cm, Gewicht 56 kg.

Risikofaktoren:

1. Herzinsuffizienz
2. chronische Bronchitis
3. Varikosis

Wegen Cholelithiasis erfolgte die Cholezystektomie. Postoperativ Erhöhung der Calciparindosis auf 3 x 7500 I.E.

PATIENT NR 203 (CY 216)

männlich, 58 Jahre, Größe 179 cm, Gewicht 61 kg.

Risikofaktoren:

1. Colon transversum Ca
2. chronische Bronchitis

Operation: Transversumsegmentresektion, Jejunumteilresektion, Vena mesenterica Interponat wegen Gefäßverschlusses. Daher zusätzliche Gabe von Heparin intravenös (600 I.E./h). Messungen wurden nicht durchgeführt.

Tab.15 zeigt eine Zusammenstellung der "drop out" Patienten.

Tab.15: Zusammenfassung der "drop out" Patienten

	CY 216	Calciparin
n =	5	2
Alter $\leq$ 60 J.	4	0
Alter $>$ 60 J.	1	2
Geschlecht w/m	2/3	1/1
Malignom	3	1

Ausschlußgrund		

Änderung der Heparindosis	4	1
Teilnahme zurückgezogen	1	1

4.2. Häufigkeit der Thrombosemanifestationen

Mit dem RFUT bzw. aufgrund klinischer Kriterien (Patient Nr. 135) wurden neun postoperative tiefe Beinvenenthrombosen festgestellt (4,3%). Auf die CY 216 Gruppe entfielen vier (3,9%), auf die Calciparingruppe fünf (4,7%). Alle neun Thrombosepatienten litten an einem Malignom. Die mittlere Anzahl der Risikofaktoren war mit 2,8 (Gesamtkollektiv 2,2) überdurchschnittlich hoch. Das Durchschnittsalter war mit 62,2 gegenüber 58,2 Jahren ebenso erhöht. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) war nicht verkürzt, die Thrombozytenzahl lag präoperativ mit 258.000 gegenüber 204.000 deutlich höher als beim Gesamtkollektiv.

In Tab.16 sind wichtige Daten der im RFUT positiven Patienten aufgeführt.

Tab.16: Verschiedene Parameter der im RFUT positiven Patienten (n = 9; $\pm$ SEM)

Männer	4
Frauen	5
Calciparin	5
CY 216	4
mittleres Alter (J)	62,2 ($\pm$ 9,9)
mittleres Gewicht (kg)	71,2 ($\pm$ 14,6)
mittlere Grösse (cm)	168,0 ($\pm$ 9,9)
mittlere Anzahl der Risikofaktoren	2,8 ($\pm$ 1,4)
Malignome	9 (=100%)
Abstand Prämed.-OP Beginn (min)	99,4 ($\pm$ 26,4)
OP Dauer (min)	158,3 ($\pm$ 92,3)
Anästhesiedauer (min)	220,6 ($\pm$ 88,6)
Blutverlust OP (ml)	450,0 ($\pm$ 447,2)
Blutverlust pOP (ml)	351,0 ($\pm$ 339,8)
Transfusion OP (ml)	194,4 ($\pm$ 273,2)
Transfusion pOP (ml)	166,7 ($\pm$ 330,7)
Wundhämatome	0
Hämatome an Injektionsstellen	3 (=33,3%)
Makrohämaturie	3 (=33,3%)
Blutwerte	
Hb (präop.)	13,6 ($\pm$ 1,3)
Hb (Tag 3)	11,7 ($\pm$ 1,0)
Hb (Tag 7)	12,4 ($\pm$ 1,0)
PTT (präop.)	31,0 ($\pm$ 2,8)
PTT (Tag 1)	33,6 ($\pm$ 4,3)
PTT (Tag 7)	30,7 ($\pm$ 2,5)
Thrombozyten (in Tsd.) präoperativ	258,0 ($\pm$ 97,8)
Tag 3	191,9 ($\pm$ 47,5)
Tag 7	261,9 ($\pm$ 73,9)

4.3. Darstellung der Laborparameter

Im folgenden werden die während der Studiendauer erhobenen Laborparameter beschrieben (siehe Tab.17,18; Abb.25,26,27)

Tab.17: Laborwerte CY 216 Gruppe (n = 101, $\pm$ SEM)

	Tag (-1)	Tag (3)	Tag (7)
Erythrozyten (mill./ μ l)	4,9 ($\pm$ 0,55)	4,3 ($\pm$ 0,73)	4,4 ($\pm$ 0,59)
Leukozyten (/ μ l)	7227 ($\pm$ 2599)	8980 ($\pm$ 3504)	7970 ($\pm$ 2956)
Hämatokrit (Vol%)	43,6 ($\pm$ 5,4)	37,8 ($\pm$ 5,7)	39,6 ($\pm$ 4,2)
Hämoglobin (g/dl)	14,4 ($\pm$ 1,9)	12,6 ($\pm$ 2,1)	13,0 ($\pm$ 1,7)
Thrombozyten ($\times 10^3$ / μ l)	209,0 ($\pm$ 72,9)	179,5 ($\pm$ 60,9)	230,6 ($\pm$ 84,6)
PTT (s)	30,5 ($\pm$ 2,8)	31,9 ($\pm$ 3,5)	30,1 ($\pm$ 3,0)
GOT (U/l)	11,1 ($\pm$ 6,2)		14,9 ($\pm$ 15,6)
GPT (U/l)	14,2 ($\pm$ 14,4)		21,3 ($\pm$ 21,2)
γ -GT (U/l)	30,8 ($\pm$ 59,0)		64,8 ($\pm$ 63,6)
Bilirubin ges.(mg%)	0,83 ($\pm$ 0,4)		0,77 ($\pm$ 0,3)
Cholesterin (mg%)	215,1 ($\pm$ 46,3)		191,3 ($\pm$ 40,8)
Triglyceride (mg%)	142,7 ($\pm$ 79,6)		160,0 ($\pm$ 60,5)

Tab.18: Laborwerte der Calciparingruppe (n = 107, $\pm$ SEM)

	Tag (-1)	Tag (3)	Tag (7)
Erythrozyten (mill./ μ l)	4,9 ($\pm$ 0,6)	4,3 ($\pm$ 0,6)	4,5 ($\pm$ 0,6)
Leukozyten (/ μ l)	6974 ($\pm$ 2414)	8252 ($\pm$ 3223)	7720 ($\pm$ 2720)
Hämatokrit (Vol%)	43,4 ($\pm$ 4,7)	38,0 ($\pm$ 4,8)	39,9 ($\pm$ 3,9)
Hämoglobin (g/dl)	14,3 ($\pm$ 1,6)	12,7 ($\pm$ 1,7)	13,2 ($\pm$ 1,4)
Thrombozyten ($\times 10^3$ / μ l)	200,4 ($\pm$ 58,2)	167,1 ($\pm$ 47,7)	203,6 ($\pm$ 65,3)
PTT (s)	30,5 ($\pm$ 2,6)	34,0 ($\pm$ 5,1)	31,7 ($\pm$ 4,9)
GOT (U/l)	10,9 ($\pm$ 5,5)		14,6 ($\pm$ 10,3)
GPT (U/l)	13,8 ($\pm$ 8,9)		22,4 ($\pm$ 18,9)
γ -GT (U/l)	32,5 ($\pm$ 39,9)		75,0 ($\pm$ 68,9)
Bilirubin ges.(mg%)	0,84 ($\pm$ 0,4)		0,73 ($\pm$ 0,3)
Cholest. (mg%)	207,4 ($\pm$ 56,1)		187,0 ($\pm$ 48,3)
Triglyc. (mg%)	137,7 ($\pm$ 66,5)		174,0 ($\pm$ 59,5)

Gegenüberstellend verdeutlichen die Abb.25,26,27 die meist nur geringen Unterschiede der Laborparameter in den beiden Vergleichskollektiven.

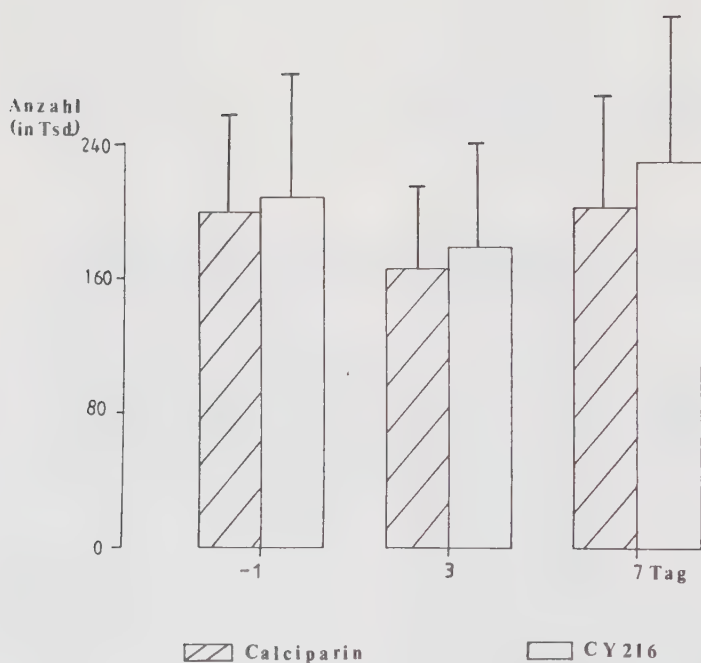


Abb.25: Anzahl der Thrombozyten ($\pm$ SEM)

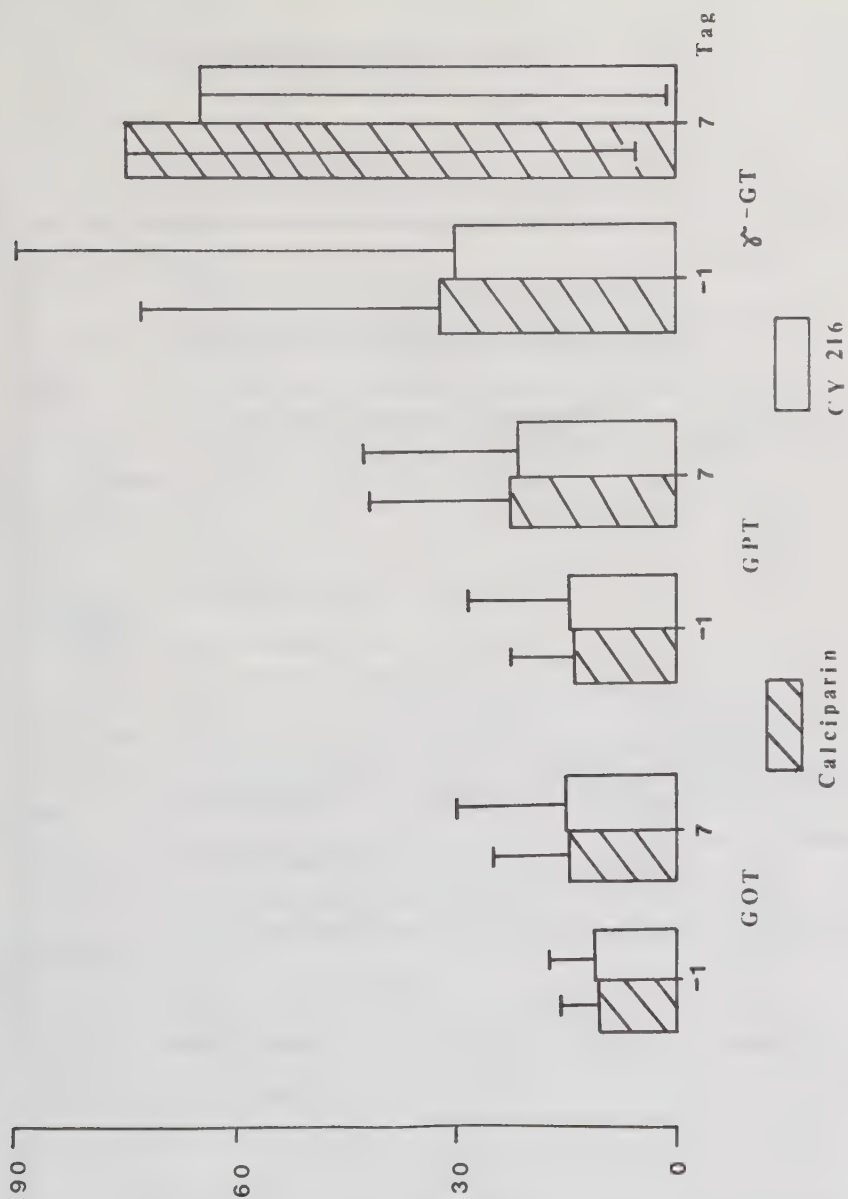


Abb.26: Aktivitäten von GOT, GPT, γ -GT im Serum ($\pm$ SEM)

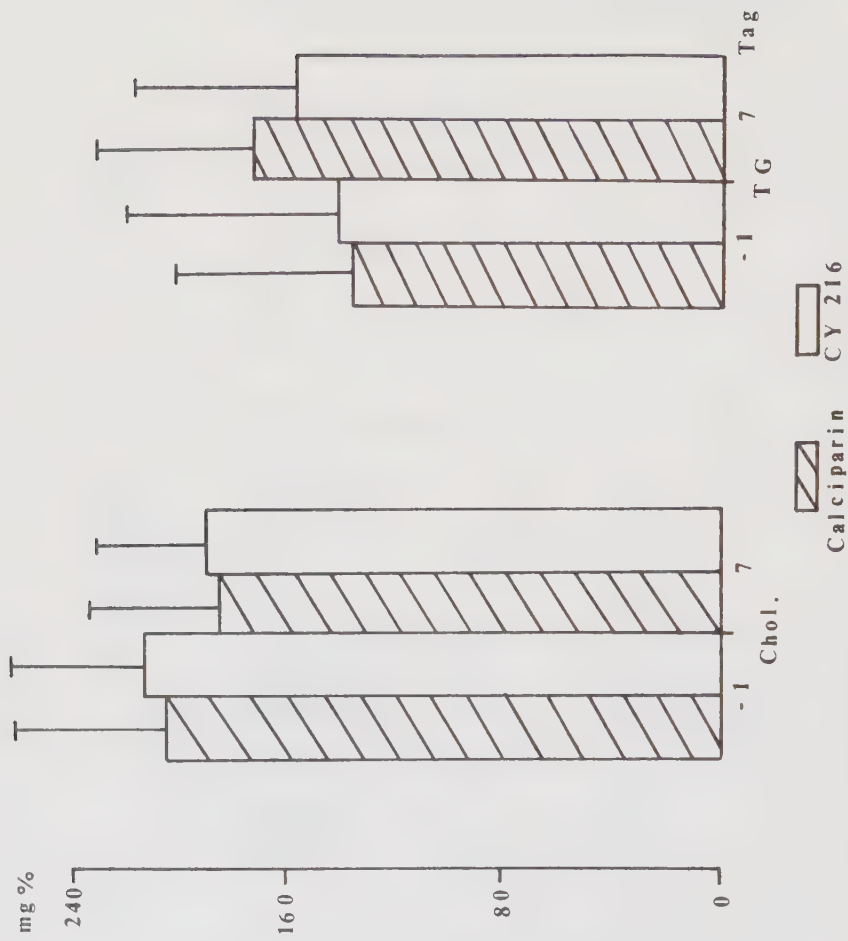


Abb.27: Konzentration von Serumcholesterin und Serumtriglyceriden ($\pm$ SEM) im Verlaufe der Studie.

4.4. Verteilung der Komplikationen

Blutverlust

Im folgenden werden Angaben über den Blutverlust sowie über Größe und Anzahl der Wundhämatome gemacht (siehe Tab.19 sowie Abb.28,29,39).

Tab.19 gibt einen Überblick über die Blutungskomplikationen.

Tab.19: Blutungskomplikationen ($\pm$ SEM)

	CY 216 Heparin	Standardheparin

intraoperativ		
mittlerer Blutverl. (ml)	449,8 ($\pm$ 608,9)	443,2 ($\pm$ 636,6)
maximaler Blutverlust	3000	5000
Anzahl der transfundierten Patienten	30	33
mittlere Transfus.menge (ml)	207,4	233,2

postoperativ		
mittlerer Blutverl.(ml)	196,7 ($\pm$ 262,3)	228,1 ($\pm$ 256,7)
maximaler Blutverlust	1450	1750
Anzahl der transfundierten Patienten	20	25
mittlere Transfusionsmenge(ml)	97	125,3
Wundhämatomrate	6	6
Hämatome an Injektionsstellen	5	16
Makrohämaturie	22	29
Pat. mit Dauerkatheter	55	64
davon mit suprapubischer Blasenfistel	12	17

Im folgenden werden einige interessante Daten bezüglich des Blutverlustes graphisch dargestellt (siehe Abb. 28,30,31).

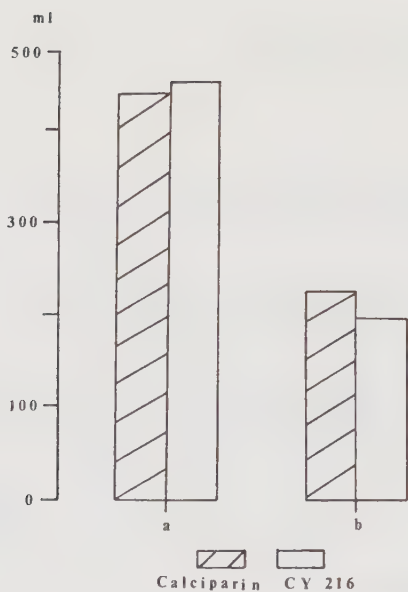


Abb.28: intra (a) - und postoperativer (b) Blutverlust

Die Hämoglobinwerte (Tage:-1, 3,7) zeigt Abb.29 ($\pm$ SEM).

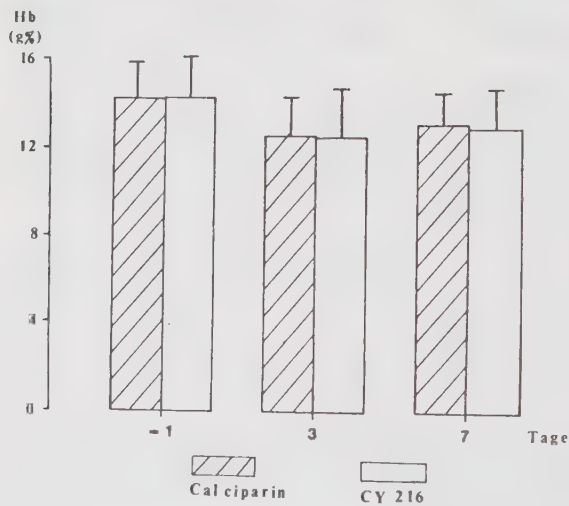


Abb.29: Hämoglobinkonzentrationen während der Studie ($\pm$ SEM)

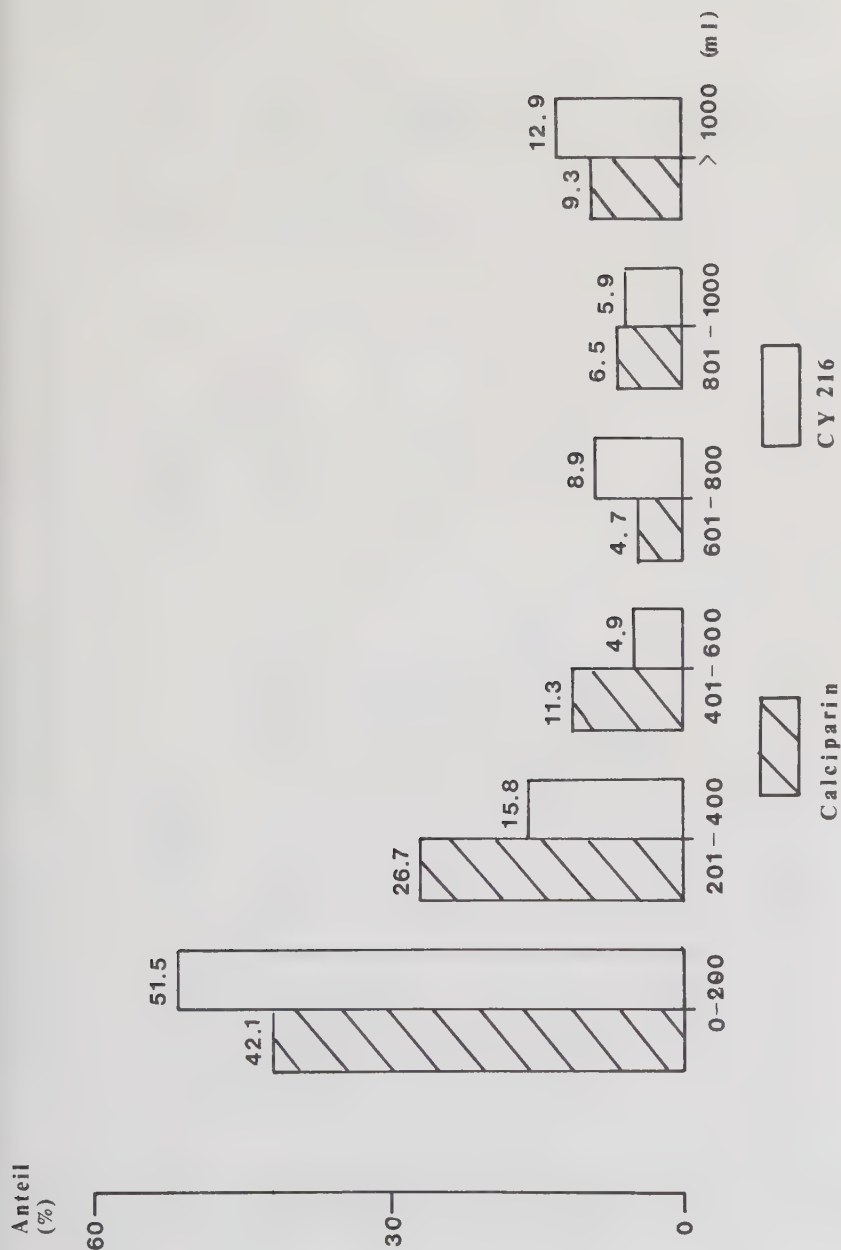


Abb.30: Häufigkeit der Patienten (in %) nach dem Ausmaß des Blutverlustes während der Operation.

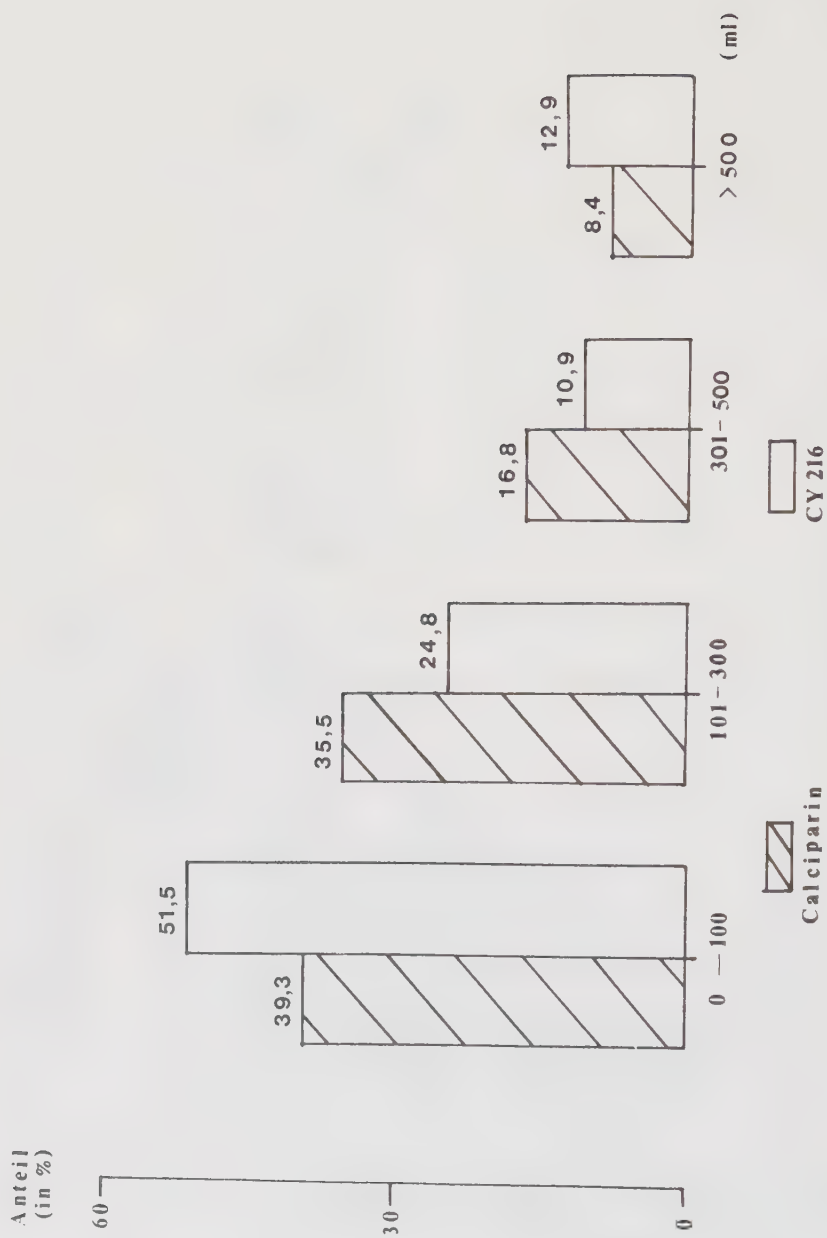


Abb.31: Häufigkeit der Patienten (in %) nach dem Ausmaß des postoperativen Blutverlustes.

Lungenembolie

Während der Durchführung der Studie ergab sich aufgrund klinischer Kriterien kein Hinweis auf eine Lungenembolie, bei der Patientin Nr. 27 (siehe S.60) konnten wir jedoch eine Lungenembolie als Todesursache nicht sicher ausschließen.

5. Diskussion

5.1. Heparine in der Prophylaxe tiefer VT: Entwicklung, neuere Aspekte

Seit der Entdeckung des Heparins als antithrombotisch wirksame Substanz durch J. McLean 1916 sind mehr als 70 Jahre vergangen. In diesem langen Zeitraum wurde durch immer subtilere Untersuchungstechniken und verfeinerte Labormethoden die Entstehung der tiefen Venenthrombose zunehmend besser verstanden. So wissen wir heute, daß sich in einem intakten Gefäßsystem zwei wichtige Stoffwechselrichtungen gegenüberstehen: zum einen die thrombogenen Stoffwechselwege (vertreten durch die Koagulation (Plasma), Aggregation (Thrombozyten) und Antifibrinolyse)), zum anderen die antithrombogenen Stoffwechselwege (vertreten durch koagulationshemmende Einflüsse (Endothel), antiaggregatorische (Endothel) und profibrinolytische Mechanismen (Endothel)). Die ausgewogene Balance dieser beiden Stoffwechselrichtungen gewährleistet letztlich, daß es bei einer Gefäßläsion zum Abdichten des Gefäßlecks kommt und ein Blutverlust verhindert wird. Auf der anderen Seite ist es jedoch notwendig, daß die Thrombose auf den Ort der Läsion begrenzt bleiben muß, sollte nicht durch fortschreitendes Thrombuswachstum eine längere Gefäßstrecke verschlossen werden und dies im venösen Bereich zu einem schwer gestörten Abfluß führen.

Der erste Schritt, der jedoch lokal ganz umschrieben zur Thrombose führt, ist letztlich unbekannt. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen muß man vermuten, daß wahrscheinlich ein ganz umschriebener Endotheldefekt das "primum movens" ist. Damit wird die Gerinnungskaskade aktiviert, es kommt schnell zur intravasalen Koagulation. Auf Grund dieser pathophysiologischen Vorstellungen erscheint der Einsatz von Heparin zur Prophylaxe einer TVT sinnvoll. Dessen tatsächlicher Nutzen ist in der Zwischenzeit auch durch zahlreiche

Studien belegt worden (s. S.23). Dennoch blieben zahlreiche Probleme ungelöst. So war die Inzidenz der TVT mit ca. 8-10% immer noch sehr hoch. Zum anderen bestand - durch die Prophylaxe bedingt - ein wenn auch geringes Blutungsrisiko. Ferner war die immer noch zweimal täglich erforderliche Applikation (bei dem Kombinationspräparat Heparin-DHE) für den Patienten störend und für das Personal arbeitsintensiv. Es war daher nicht verwunderlich, daß - seit langem war ja bekannt, daß Heparin aus einem Gemisch verschiedenmolekularer Anteile besteht - man Heparine aufzutrennen versuchte und Präparate testete, deren Molekulargewicht deutlich eingeengt war. Hiermit wurde jedoch ein Weg beschritten, der zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt für viel Verwirrung gesorgt hat. Waren die Präparate früher in etwa vergleichbar, so differierten die niedermolekularen Spezialitäten auf Grund ihres verschiedenartigen Herstellungsprozesses so deutlich, daß weder ein Vergleich mit anti Xa Einheiten, IE oder aPTT-Wirksamkeit möglich war. Auch Vergleiche hinsichtlich ihrer Neutralisierung waren wegen ihrer so unterschiedlichen Molekulargewichtsverteilung nicht sinnvoll. Auch wenn zahlreiche Autoren (41,56) als Ausweg aus diesem Dilemma die Wirksamkeit auf eine Gewichtseinheit beziehen wollen, so bedeutet dies dennoch, daß eben diese Wirksamkeit in einer klinischen Studie nachgewiesen werden muß. Und dies für jede Heparinspezialität, die sich auf Grund des andersartigen Herstellungsprozesses von einer anderen Spezialität unterscheidet. Somit rückt der Radiojodfibrinogentest in den Mittelpunkt, denn dieser gilt seit nunmehr fast zwei Jahrzehnten als wesentliches Objektivierungskriterium bezüglich einer TVT bei derartigen Studien.

5.2. Der 125-Jod-Fibrinogentest

In der Literatur wird ihm eine hohe Sensitivität und Spezifität zugestanden (17,58,75,76,77,78). Dennoch seien einige kritische Anmerkungen erlaubt. Im Bereich des Unterschenkels

bis zum mittleren Oberschenkel gilt er als nahezu sicheres Diagnostikum - vorausgesetzt, es liegen keine ausgeprägten Varizen, Unterschenkelödeme, oberflächliche Thrombophlebitiden oder Traumafolgen wie z.B. Hämatome vor. Im Bereich des proximalen Oberschenkels und der Beckenetage kann es jedoch zu Überlagerungen mit der Aktivitätsanreicherung in der Harnblase kommen. Auch Interferenzen mit Hämatomen im Bereich einer Leistenbruchoperation sind beschrieben.

Die Methode ist jedoch so sensitiv, daß bereits Präthrombosen (17) erfaßt werden. Diese sind als passagere Fibrinanlagerungen zu verstehen, die weder klinisch noch phlebographisch in Erscheinung treten, aber dennoch als thrombotische Prädisposition gewertet werden müssen. Es wird daher allgemein eine ascendierende Phlebographie zur weiteren Abklärung nach positivem RFUT gefordert. Sollte diese aus verschiedenen Gründen jedoch nicht möglich sein, so gilt die Aussage des RFUT. Die zur Interpretation hierfür notwendigen Kriterien sind auf Seite 50 beschrieben.

5.3. Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen mit CY 216 und Calciparin

Auf Grund der Randomisierung waren die Patienten auf beide Therapiegruppen ausgewogen verteilt. Dies gilt für die Altersverteilung (s. Tab.11), für das Körpergewicht der Patienten (Tab.11), die Anzahl der Risikofaktoren (Tab.12), die Art der operativen Eingriffe (Tab.13) sowie für die Operations- und Narkosedauer (Tab.14).

Auch bei der Messung verschiedener Laborparameter war kein gravierender Unterschied in beiden Vergleichskollektiven gegeben (s. Tab.17 und 18). Lediglich beim Blutverlust war in der CY 216 - Gruppe eine deutlich geringere Hämatomrate an den Injektionsstellen zu erkennen (s. Tab.19), ein wesentlicher Unterschied in der Menge des intra- oder postoperativen Blutverlustes war jedoch nicht festzustellen (s. Abb.28).

Die Thromboseinzidenz betrug in der CY 216 Gruppe 3,9 %, in dem Calciparinvergleichskollektiv 4,7 %. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Es sei jedoch vorweggenommen, daß bei der Gesamtauswertung der Multicenterstudie (n = 1897) in der CY 216 Gruppe 2,8 % tiefe VT gegenüber 4,5 % in der Calciparinkontrollgruppe auftraten. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant (Fisher Test).

5.4. Ausblick

Faßt man die genannten Ergebnisse zusammen, so bedeutet dies, daß die einmalige Injektion von niedermolekularem Heparin (CY 216) ein höheres Maß an Sicherheit bei der Verhütung einer TVT bietet als die dreimal tägliche Gabe von 5000 IE Calciparin. Dabei liegen die hier vorgestellten Inzidenzangaben auf einem von einem anderen Präparat noch nie erreichten niedrigen Niveau (nach Literaturangaben).

Die Frage, ob niedermolekulares Heparin nicht besser mit Dihydroergotamin kombiniert werden sollte, läßt sich nach unserer Erfahrung zumindest für den allgemeinchirurgischen Bereich mit einem klaren Nein beantworten. Die vom Hersteller beim Kombinationspräparat angegebenen Kontraindikationen (121) sind ein deutliches Hindernis für einen breiten prophylaktischen Einsatz dieses Präparates. Hier ist insbesondere der zwar seltene, dafür aber sehr bedrohliche Vasospasmus zu nennen, der der Dihydroergotaminkomponente angelastet wird. Hinzu kommt, daß in klinischen Studien mit dem Kombinationspräparat Thromboseinzidenzen von ca. 10 % gefunden wurden.

Auch wenn die TVT trotz aller Maßnahmen weiterhin zum klinischen Alltag gehören wird, so bleibt dennoch zu hoffen, daß die oben genannten Bemühungen zu einer Reduzierung dieses Krankheitsbildes beitragen werden.

In einem einleitenden Kapitel wurde die Geschichte der Entdeckung des Heparins berichtet. Sehr schnell erkannten die mit dieser Substanz arbeitenden Forscher, daß hier ein Medikament gefunden wurde, mit dem die Koagulation des Blutes erfolgreich verhindert werden konnte. Es dauerte jedoch noch mehrere Jahrzehnte, bis auch die allgemeine Thromboseprophylaxe in den Indikationsbereich des Heparins miteinbezogen wurde. Dies ist deshalb verständlich, da es langjähriger Studien bedurfte, um die Pathogenese der tiefen Venenthrombose besser zu verstehen. Auch die Entwicklung geeigneter diagnostischer Verfahren zum Nachweis einer tiefen Venenthrombose mußte erst vorangetrieben werden.

Deshalb wurde in den sich anschließenden Ausführungen ein kurzer Überblick über die aktuellen Vorstellungen zur Pathogenese tiefer Venenthrombosen gegeben. Danach wurden die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung einer tiefen Venenthrombose dargestellt und hier der interessante Radiojodfibrinogentest genauer besprochen. Dieser Test erst ermöglichte die Durchführung zahlreicher Studien, deren Ziel es war, die Inzidenz der tiefen Venenthrombose zu senken. Rückblickend auf nunmehr 15 Jahre Erfahrungen mit klinischen Studien, die mit dem Radiojodfibrinogentest abgesichert wurden, lassen sich diese Schlußfolgerungen ziehen:

1. Die low dose Heparinprophylaxe s.c. mit konventionellem Heparin (= Gemisch aus nieder- und hochmolekularem Heparin) ist effektiv. Die Inzidenz der tiefen Venenthrombose läßt sich von ca. 25 % (= Kontrollgruppe) auf ca. 8 % senken (Applikation 2-3 mal/d).
2. Die Kombination der low dose Heparinprophylaxe mit Dihydroergotamin erlaubt eine weitere Reduzierung der Heparindosis, hiermit läßt sich sogar eine weitere geringe Senkung der Thromboseinzidenz erzielen. Zahlreiche Kontraindikationen (wegen des DHE-Anteiles) schränken jedoch den breiten Einsatz dieses Kombinationspräparates als Prophylaktikum erheblich ein.

3. Die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen ist nicht sinnvoll.
4. Dextran zeigt eine ebensogute Wirksamkeit wie Heparin s.c., seine Praktikabilität im klinischen Alltag ist allerdings der des Heparins unterlegen.
5. Physikalische Methoden sind zwar sinnvoll, reichen aber alleine nicht aus, um eine tiefe Venenthrombose zu verhindern.

Trotz all dieser Erkenntnisse blieb die Tatsache bestehen, daß die tiefe Venenthrombose weiterhin eine häufige Komplikation chirurgischer Eingriffe blieb. Außerdem müssen die unerwünschten Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Daher wurde im Fortgang der vorliegenden Arbeit auf die neuen pharmakologischen Entwicklungen näher eingegangen. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß gemischtmolekulare Heparine in Fraktionen mit niedrigerem Molekulargewicht aufgetrennt werden können. Diese besitzen eine weit größere Bioverfügbarkeit. Außerdem ist ihre antiXa-Aktivität deutlich höher als bei konventionellem Heparin. Dies führte zu der Überlegung, ob bei Anwendung von niedermolekularem Heparin zur Prophylaxe der tiefen Venenthrombose nicht eine einmal tägliche Applikation ausreicht. Ziel der vorliegenden Studie war deshalb, dies bei einer größeren Patientenzahl zu untersuchen. Dabei war der vorliegende Beitrag als Teil einer großen Multicenterstudie gedacht. Als Prüfpräparat kam CY 216 (Fa. Midy/Labaz) zur Anwendung - es wurde einmal täglich s.c. appliziert. Als Vergleichspräparat diente Calciparin (gemischtmolekulares Heparin).

Eine kurze Zusammenstellung der Ergebnisse wird in Tab.20 gezeigt:

Tab.20: Zusammenfassung der wichtigsten Resultate der Studie

	CY 216 (1x7500 aXaE) s.c.	Calciparin (3x5000IE) s.c.
Anzahl d. Pat.	102	107
Thromboserate	4/102 (3,9%)	5/107 (4,7%)
Blutverlust (ml)		
operativ	450	443
postoperativ	197	228
Wundhämatome	5,9%	5,6%
Drop out Fälle	5	2

Unsere Daten bestätigen somit erste günstige Berichte von V.V.Kakkar (80) über das gleiche Prüfpräparat CY 216. Da - dies sei vorausgreifend erwähnt - sich die in unserer Studie ermittelten Thromboseraten im wesentlichen in der Gesamtstudie bestätigten, steht somit zum ersten Mal ein Präparat zur Verfügung, das nur einmal täglich appliziert werden muß, das eine bis dato noch nie erreichte geringe Thromboseinzidenz erzielte und bei dem die geringe Anzahl an Kontraindikationen eine äußerst breite klinische Anwendung ermöglicht. Auch wenn biochemische Einzelheiten wie z.B. die Bindung der niedermolekularen Heparine am Endothel, Abgabe von dort an das Blut unter verschiedenen Bedingungen (Stase, Hypoxie, Ischämie, Azidose), Interferenz mit anderen begleitend gegebenen Medikamenten und auch die Strukturaufklärung der Rezeptorpositionen weitgehend unbekannt sind, rechtfertigen die hier und in der Gesamtstudie erhaltenen Daten den breiten Einsatz des Präparates im klinischen Bereich. Es bleibt zu hoffen, daß damit die Anzahl der tiefen Venenthrombosen weiter gesenkt werden kann.

7. Literatur

1) AIACH, M., Michaud, A., Balian, J.-L., Levebre, M., Woler, M., Fourtillan, J.:

A new low molecular weight heparin derivative - in vitro and in vivo studies.

Thromb Res 31, 611-621, 1983

2) ANDERSSON, L.-O., Barrowcliffe, T.W., Holmer, E., Johnson, E.A.:

Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration.

Thromb Res 9, 575-583, 1976

3) ANDRIUOLI, G., Mastacchi, R., Barbanti, M., Sarret, M.:

Comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in rats.

Haemostasis 15, 324-330, 1985

4) ANSELL, J.E., Price, J.M., Shah, S., Beckner, R.R.:

Heparin-induced thrombocytopenia - what is its real frequency?

Chest 88(6), 878-882, 1985

5) ATKINS, P.:

Detection of venous thrombosis in the legs.

The Lancet II, 1217-1219, 1965

6) ATKINS, P., Hawkins, L.A.:

The diagnosis of deep vein thrombosis in the leg using 125-J-fibrinogen.

Brit J Surg 55(11), 825-830, 1968

7) BARROWCLIFFE, T.W., Johnson, E.A., Eggleton, C.A., Kembell-Cook, G., Thomas, D.P.:

Anticoagulant activities of high and low molecular weight heparin fractions.

Brit J Haematol 41, 573-583, 1979

- 8) BARROWCLIFFE, T.W., Curtis, A.D., Tomlinson, T.P., Hubbard, A.R., Johnson, E.A., Thomas, D.P.:
Standardization of low molecular weight heparins: a collaborative study.
Thromb Haemostas 54(3), 675-679, 1985
- 9) BARUCH, D., Franssen, J., Hemker, H.C., Lindhout, T.:
Effect of heparin and low molecular weight heparins on thrombin induced blood platelet activation in the absence of antithrombin III.
Thromb Res 38, 447-458, 1985
- 10) BARZU, T., Molho, P., Tobelem, G., Petitou, M., Caen, J.P.:
Binding of heparin and low molecular weight heparin fragments to human vascular endothelial cells in culture.
Nouv Rev Fr Hematol 26, 243-247, 1984
- 11) BERGQVIST, D.:
Postoperative thromboembolism
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1983 (A)
- 12) BERGQVIST, D., Hedner, U., Sjörin, E., Holmer, E.:
Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously.
Thromb Res 32, 381-391, 1983 (B)
- 13) BERGQVIST, D., Nilsson, B., Hedner, U., Pedersen, P.C., Östergaard, P.B.:
The effect of heparin fragments of different molecular weights on experimental thrombosis and haemostasis.
Thromb Res 38, 589-601, 1985
- 14) BINSACK, T., Zellner, M., Schimming, J., Wirth, C., Moser, E., Riess, H., Hiller, E.:
Thrombosis prophylaxis with LMW heparin and sodium heparin in patients with total hip replacement.
Thromb Res (abstr. 165), Suppl. VI, 1986

15) BLOCKMANN, D., Bounameaux, H., Vermylen, J., Verstraete, M.: Heparin-induced thrombocytopenia. Platelet aggregation studies in the presence of heparin fractions of semi - synthetic analogues of various molecular weights and anticoagulant activities.

Thromb Haemostas 55(1), 90-93, 1986

16) BOCKSLAFF, H., Barthels, M., Stolle, E., Trentz, O., Wuppermann, Th., Zech, G.:

Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogentest bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz.

Münch med Wschr 116, 1397-1404, 1974

17) BUTTERMANN, G.:

Untersuchungen zur medikamentösen Prophylaxe postoperativer Thrombosen und Embolien.

Habilitationsschrift, München 1976

18) CADE, J.F., Buchanan, M.R., Boneu, B., Ockelford, P., Carter, C.J., Cerskus, A.L., Hirsh, J.:

A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation.

Thromb Res 35, 613-625, 1984

19) CAEN, J.P.:

Heparin: a 70 year history from 1914 to 1984.

Nouv Rev Fr Hematol 26, 209-210, 1984

20) CARTER, C.J., Kelton, J.G., Hirsh, J., Gent, M.:

Brief communication

Relationship between the antithrombotic and anticoagulant effects of low molecular weight heparin.

Thromb Res 21, 169-174, 1981

21) CARTER, C.J., Gent, M.:

The epidemiology of venous thrombosis.

in: hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.

Eds.: Colman, R.W., Hirsh, J., Marder, V.J., Salzman, E.W.

J.B. Lippincott Co., Philadelphia - Toronto, 1982

- 22) CARTER, C.J., Kelton, J.G., Hirsh, J., Cerskus, A., Santos, A.V., Gent, M.:
The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits.
Blood 59(6), 1239-1245, 1982
- 23) CASU, B., Oreste, P., Torri, G., Zopetti, G.:
The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-Xa activity containing the minimal antithrombin III binding sequence.
Biochem J 197, 599-609, 1981
- 24) CHARLES, A.F., Scott, D.A.:
Studies on heparin
The preparation of heparin.
J Biol Chem 102, 425-435, 1933
- 25) CHOAY GMBH
Handbuch der CY 216 - Multicenterstudie
Choay GmbH, Erkrath 1985
- 26) CHOAY, J., Lormeau, J.C., Petitou, M., Sinay, P., Casu, B., Oreste, P., Torri, G., Gatti, G.:
Brief communication
Anti-Xa active heparin oligosaccharides
Thromb Res 18, 573-578, 1980
- 27) CHUDACEK, Z.:
Thermographie bei der tiefen Beinvenenthrombose.
Münch med Wschr 116, 1405-1408, 1974
- 28) COPLEY, A.L., King, R.G., Chien, S.:
On the antithrombotic action of low molecular weight heparins and of chondroitins A, B, C.
Biorheology 20, 697-704, 1983
- 29) CRAFOORD, C.:
Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis.
Acta Chir Scand 79, 407-426, 1936

- 30) DHALL, T.Z., Shah, G.A., Ferguson, I.A., Ardlie, N.G.,
Dhall, D.P.:
Preoperative blood tests in prediction of postoperative deep
vein thrombosis.
Thromb Res 27, 143-153, 1982
- 31) DINESS, V., Oestergaard, P.B.:
Neutralisation of a low molecular weight heparin (LHN-1) and
conventional heparin by protamine sulphate in rats.
Thromb Res suppl. VI, (abstr.170), 1986
- 32) DMOCHOWSKI, J.R., Adams, D.F.:
Impedance measurement in the diagnosis of deep venous
thrombosis.
Arch Surg 104, 170-173, 1972
- 33) DUCKERT, F.:
Blutgerinnung, Fibrinolyse, Thrombose
in: Thrombose und Embolie
Hg.: Koller, F., Duckert, F., Schattauer Verlag, Stuttgart 1983
- 34) DUCLOS, J.-P.:
L'Heparine
Masson, Paris 1984
- 35) DUNN, F.W., Soria, C., Thomaidis, A., Soria, J., Dupuy, E.,
Belluci, S., Tobelem, G.:
Interactions of platelets with standard heparin and low
molecular weight fractions.
Nouv Rev Fr Hematol 26, 249-253, 1984
- 36) EHRLY, A.M.:
Strömungsdynamische Prinzipien einer Thromboseprophylaxe.
Med Welt 32(30/31), 1167-1168, 1981
- 37) EPSTEIN, F.H.:
Epidemiologie und Risikofaktoren
in: Thrombose und Embolie, Hg.: Koller, F., Duckert, F.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1983

- 38) ESQUIVEL, C.O., Bergqvist, D., Björck, C.G., Nilsson, B.:
Comparison between commercial heparin, low molecular weight
heparin and pentosan polysulfate on hemostasis and platelets
in vivo.
Thromb Res 28, 389-399, 1982
- 39) ESTES, J.W., Poulin, P.F.:
Pharmacokinetics of heparin: distribution and elimination.
Thromb Diathes Haemorrhag 33, 26, 1975
- 40) FAREED, J., Kumar, A., Walenga, J.M., Emanuele, R.M.,
Williamson, K., Hoppensteadt, D.:
Antithrombotic actions and pharmacokinetics of heparin frac-
tions and fragments.
Nouv Rev Fr Hematol 26, 267-275, 1984
- 41) FAREED, J.:
Vergleichende Molekulargewichtsbestimmungen von niedermole-
kularen Heparinen.
22. Angiologisches Symposium, Kitzbühel, 28.5.-30.5.1987,
Publikation in Vorbereitung
- 42) FLANC, C., Kakkar, V.V., Clarke, M.B.:
The detection of venous thrombosis of the legs using 125-J-
labelled fibrinogen.
Brit J Surg 55(10), 742-747, 1968
- 43) FORTH, W., Rummel, W.:
Antikoagulantien und Fibrinolytika
in: Pharmakologie und Toxikologie, S.290, Hg.: Forth, W.,
Henschler, D., Rummel, W.; B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim
1983
- 44) FRAPPAISE, F.X.:
CY 216, new low molecular weight heparin fraction: antithrom-
botic properties in experimental models and in clinical
trials.
Thromb Res suppl. VI, (abstr. 190), 1986

- 45) FRIDRICH, R., Schmitt, H.E., Madar, G.:
Korrelation von Radiofibrinogentest und Phlebographie bei
etablierten Venenthrombosen.
in: Nuklearmedizin, Hg.: Pabst, H.W., Hör, G., Schmidt, H.A.E.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1975
- 46) FYE, W.B.:
Heparin: the contributions of William Henry Howell.
Circulation 69(6), 1198-1203, 1984
- 47) GALLUS, A.S., Gent, M., Hirsh, J.:
Relevance of preoperative and postoperative blood tests to
postoperative leg-vein thrombosis.
The Lancet II, 805-809, 1973
- 48) GASTPAR, H.:
Antikoagulantien und Fibrinolytika
in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Hg.: Kuemmerle, H.P., Goossens, N., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1984
- 49) GEBAUER, A., Tosch, U., Rath, M.:
Venöse Thrombosen: radiologische und Ultraschall Diagnostik.
Münch med Wschr 127, 71-73, 1985
- 50) GONSER, T.:
Untersuchungen von Gerinnungsparametern und der Wundhämatom-
rate bei Patienten mit niedrig dosiertem Heparin wegen hüft-
gelenksnaher Operation.
Dissertationsschrift, Tübingen 1983
- 51) GRUBER, U.F.:
Apparative Methoden zur Thromboseprophylaxe.
Med Welt 32(30/31), 1179-1180, 1981
- 52) GUREWICH, V., Nunn, T., Thazhathekudyil, X., Hume, M.:
Hemostatic effects of uniform, low dose subcutaneous heparin
in surgical patients.
Arch Intern Med 138, 41-44, 1978

- 53) HARENBERG, J., de Vries, J.X., Weber, E., Zimmermann, R.:
Beeinflussung der Blutgerinnung durch ein niedermolekulares
Heparin.
Dtsch med Wschr 109, 951-954, 1984
- 54) HARENBERG, J., Gnasso, A., de Vries, J.X., Zimmermann, R., Au-
gustin, J.:
Anticoagulant and lipolytic effects of a low molecular weight
heparin fraction.
Thromb Res 39, 683-692, 1985 (A)
- 55) HARENBERG, J., Gnasso, A., de Vries, J.X., Zimmermann, R.,
Augustin, J.:
Inhibition of low molecular weight heparin by protamine
chloride in vivo.
Thromb Res 38, 11-20, 1985 (B)
- 56) HARENBERG, J.:
Vergleichende Pharmakologie niedermolekularer Heparine.
22. Angiologisches Symposium, Kitzbühel, 28.5.-30.5.1987,
Publikation in Vorbereitung
- 57) HERRING, W.B., Shelburne, P.F.:
Heparin-induced thrombosis.
NCMJ 45(3), 159-162, 1984
- 58) HERZFELD, U., Fey, K., Saggau, W., Oehlschläger, M.:
Diagnostik postoperativer Venenthrombosen mit Hilfe des Ra-
diofibrinogentests.
Chirurg 46, 267-273, 1975
- 59) HILLER, E.:
Pathogenese venöser Thrombosen.
Münch med Wschr 127, 68-70, 1985
- 60) HIRSH, J.:
Natural history and clinical features of venous thrombosis
in: Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical
practice, 831-843
Eds.: Colman, R.W., Hirsh, J., Marder, V.J., Salzman, E.W.
J.B.Lippincott Co., Philadelphia - Toronto 1981

61) HIRSH,J.:

Heparin / in: Venous thromboembolism

Eds.: Hirsh,J.,Genton,E.,Hull,R.,Grune & Stratton, New York
1981

62) HIRSH,J.:

In vivo effects of low molecular weight heparins on
experimental thrombosis and bleeding.

Haemostas 16,82-86,1986

63) HOBBS,J.T.,Davies,J.W.L.:

Detection of venous thrombosis with ¹³¹-J-fibrinogen in the
rabbit.

The Lancet II,134-135,1960

64) HOLMER,E.,Lindahl,U.,Bäckström,G.,Thunberg,L.,

Sandberg,H.,Söderström,G.,Andersson,L.-O.:

Anticoagulant activities and effects on platelets of a hepa-
rin fragment with high affinity for antithrombin.

Thromb Res 18,861-869,1980

65) HOLMER,E.,Mattson,C.,Nilsson,S.:

Anticoagulant and antithrombotic effects of heparin and low
molecular weight heparin fragments in rabbits.

Thromb Res 25,475-485,1982

66) HORELLOU,M.H.,Conrad,J.,Lescrubier,C.,Samama,M.,Ro-

que de Orbcastel,O.,de Fenoyl,O.,Di Maria,G.,Bounadou,A.:

Persistent heparin induced thrombocytopenia despite therapy
with low molecular weight heparin.

Thromb Haemostas 51,134,1984

67) HOWELL,W.H.,Holt,E.:

Two new factors in blood-coagulation - heparin and pro-anti-
thrombin.

Am J Physiol 47,328-341,1918

68) HOWELL,W.H.:

The purification of heparin and its chemical and physiologi-
cal reactions.

Bull Johns Hopkins Hosp 42,199,1928

69) HUBBARD,A.R.,Jennings,C.A.:

Neutralisation of heparan sulphate and low molecular weight heparin by protamine.

Thromb Haemostas 53,86-89,1985

70) HUISMAN,M.V.,Büller,H.R.,ten Cate,J.W.,Vreeken,J.:

Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in out-patients.

N Engl J Med 314,823-828,1986

71) HUSTED,S.,E.,Fasting,H.:

Deep vein thrombosis detection by 99m-Tc-plasmin test and phlebography.

Br J Surg 71,65-66,1984

72) JOHNSON,E.A.,Kirkwood,T.B.L.,Stirling,Y.,Perez-Requejo,J.L.,Ingram,G.I.C.,Bangham,D.R.,Brocovic,M.:

Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection.

Thromb Haemostas 35,585-591,1976

73) JORPES,E.:

On heparin,its chemical nature and properties.

Acta Med Scand 88(5-6),427-433,1936

74) JORPES,J.E.:

Heparin / in:Handbuch der experimentellen Pharmakologie

Hg.: Eichler,O.,Farah,A.,Herken,H.,Welch,A.D.

Band XXVII-Hg.: Markwardt,F.

Springer Verlag, Berlin 1971

75) KAKKAR,V.V.,Nicolaidis,A.N.,Renney,J.T.G.,

Friend,J.R.:

125-J-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis.

The Lancet I,540-542,1970

76) KAKKAR,V.V.:

Isotopic detection of deep venous thrombosis.

in: Thromboembolism:diagnosis and treatment

Eds.:Kakkar,V.V.,Jouhar,A.J.

Churchill Livingstone,London 1972 (A)

- 77) KAKKAR,V.V.,Spindler,J.,Flute,P.T.,Corrigan,T.,
Fossard,D.P.,Crellin,R.Q.,Wessler.S.,Yin,E.T.:
Efficacy of low dose of heparin in prevention of deep vein
thrombosis after major surgery. A double blind, randomised
trial.
The Lancet II,101-106,1972 (B)
- 78) KAKKAR,V.V.,Corrigan,T.P.,Campbell,H.:
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low
doses of heparin.
The Lancet II,45 ff.,1975
- 79) KAKKAR,V.V.,Bentley,P.G.,Lawrence,D.,de Haas,H.A.,
Ward,W.P.:
Die Prophylaxe der postoperativen venösen Thrombose.
Münch med Wschr 121,1152-1154,1979
- 80) KAKKAR,V.V.,Djazaeri,B.,Fok,J.,Fletcher,M.,
Scully,M.F.,Westwick,J.:
Low molecular weight heparin and prevention of post- opera-
tive deep vein thrombosis.
Brit Med J 284,375-379,1982
- 81) KAKKAR,V.V.,Murray,W.J.G.:
Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY 216)
in preventing postoperative venous thrombo-embolism:
a co-operative study.
Br J Surg 72,786-791,1985
- 82) KAPLAN,K.L.:
Proteins secreted by platelets: significance in detecting
thrombosis.
Adv Exp Med Biol 102,105-119,1978
- 83) KELTON,J.G.:
Heparin-induced thrombocytopenia.
Haemostasis 16,173-186,1986
- 84) KLEINHANS,G.:
Prophylaxe perioperativer Phlebothrombosen mit Heparin -
Dihydroergotamin bei urologischen Operationen.
Dissertationsschrift,München 1982

- 85) KOLLER,F.:
Prädisposition zur Thrombose (Thrombophilie) aufgrund
klinischer Befunde.
in: Thrombose und Embolie
Hg.: Koller,F.,Duckert,F., Schattauer Verlag, Stuttgart 1983
- 86) KOPPENHAGEN,K.,Wiechmann,A.,Zühlke,H.V.,Wenig,H.G.,
Häring,R.:
Leistungsfähigkeit und Risiko der Thromboembolieprophylaxe in
der Chirurgie.
Therapiewoche 29,5920-5926,1979
- 87) KOPPENHAGEN,K.,Häring,R.:
Vergleichende Untersuchung zwischen Heparin-Dihydergot^(R) und
low dose Heparin.
Klinikerzt 10,784-786,1981
- 88) KOSLOWSKI,L.:
Rundgespräch: Thromboembolie - Prophylaxe und Therapie
Langenbecks Arch Chir 345,391-392,1977
- 89) LANE,D.A.,MacGregor,I.R.,Michalski,R.,Kakkar,V.V.:
Anticoagulant activities of four unfractionated and fractionated
heparins.
Thromb Res 12,257-271,1978
- 90) LANE,D.A.,MacGregor,I.A.,VanRoss,M.,Cella,G.,
Kakkar,V.V.:
Molecular weight dependence of the anticoagulant properties
of heparin: intravenous and subcutaneous administration of
fractionated heparins to man.
Thromb Res 16,651-662,1979
- 91) LAURENT,T.C.:
Studies on fractionated heparin.
Arch Biochem Biophys 92,224-231,1961
- 92) LAURENT,T.C.,Tengblad,A.,Thunberg,L.,Höök,M.,
Lindahl,U.:
The molecular weight dependence of the anticoagulant activity
of heparin.
Biochem J 175,691-701,1978

93) LENGGENHAGER,K.:

Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen Fernthrombose.

Helv med Acta 6,919 ff.,1939

94) LEROY,J.,Leclerc,M.H.,Delahousse,B.,Guerois,C.,

Foloppe,P.,Gruel,Y.,Toulemonde,F.:

Treatment of heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular weight heparin (CY 216).

Sem Thromb Haemostas 11(3),326-329,1985

95) LOEW,D.:

Die Bedeutung der Thrombocyten für die Thrombogenese und die pharmakologische Beeinflussung der Thrombocytenfunktion.

Münch med Wschr 116,1409-1418,1974

96) LUDERER,J.R.:

Anticoagulant,thrombolytic,and anti-platelet drugs.

in: Medical Pharmacology / Ed.:Goth,A.

The C.V.Mosby Company, St.Louis - Toronto 1984

97) LUDLAM,C.A.,Moore,S.,Bolton,A.E.,Cash,J.D.:

New rapid method for diagnosis of deep vein thrombosis.

The Lancet II,259-260,1975

98) LYNCH,D.M.,Howe,S.E.

Heparin-associated thrombocytopenia: antibody binding specificity to platelet antigens.

Blood 66(5),1176-1181,1985

99) MÄTSCH,T., Bergqvist,D., Hedner,U., Nilsson,B., Oestergaard,P.:

Heparin-induced osteoporosis in rats.

Thromb Res suppl. VI, (abstr. 171),1986

100) MASSONET-CASTELL,S.,Pelissier,E.,Dreyfus,G.,Deloche,A.,

Abry,B.,Guibourt,P.,Terrier,E.,Passelecq,J.,Jaulmes,B.,

Carpentier,A.:

Low molecular weight heparin in extracorporeal circulation.

The Lancet I,1182-1183,1984

101) MASSONET-CASTELL,S., Pelissier,E., Bara,L., Terrier,E., Abry,B., Guibourt,P., Swanson,J., Jaulmes,B., Carpentier,A., Samama,M.:

Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10 169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. Haemostas 16,139-146,1986

102) MAY,R.,Nißl,R.:

Die Bedeutung der Phlebographie in der Diagnostik und Therapie tiefer Beinvenenthrombosen.

Münch med Wschr 115,2182-2188,1973

103) McFARLANE,A.S.:

In vivo behaviour of 131-J-fibrinogen.

J Clin Invest 42(3),346-361,1963

104) McKENNA,R.,Bachmann,F.,Miro-Quesada,M.:

Thrombo-embolism in patients with abnormally short activated partial thromboplastin time.

Thromb Haemostas 38,893-899,1977

105) McLEAN,J.:

The thromboplastic action of cephalin.

Am J Physiol 41,250-257,1916

106) MESSMORE,H.L.:

Clinical efficacy of heparin fractions: issues and answers.

CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory 23,77-94,1986

107) NANSON,E.M.,Palko,P.D.,Dick,A.A.,Fedoruk,S.O.:

Early detection of deep venous thrombosis of the legs using 131-J-fibrinogen: a clinical study.

Ann Surg 162(3),438-445,1965

108) NEGUS,D., Pinto,D.J., Le Qusne,L.P., Brown,N., Chapman,M.:

125-J-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography.

Br J Surg 55(11),835-839,1968

- 109) OCKELFORD,P.A.,Carter,C.J.,Michell,L.,Hirsh,J.:
Discordance between the anti-Xa activity of an ultra low
molecular weight heparin fraction.
Thromb Res 28,401-409,1982
- 110) OCKELFORD,P.:
Heparin 1986 - indications and effective use.
Drugs 31,81-92,1986
- 111) O'REILLY,R.A.:
Anticoagulant, antithrombotic, and thrombolytic drugs.
in: Goodman and Gilman's
The pharmacological basis of therapeutics 6th edition, 1347-
1366, Macmillan Publishing Co.,Inc., New York 1980
- 112) PALKO,P.D.,Nanson,E.M.,Fedoruk,S.O.:
The early detection of deep venous thrombosis using 131-J-
tagged human fibrinogen.
Can J Surg 7,215-226,1964
- 113) PITSCHE,W.,Straßer,U.,Rothmund,M.:
Niedermolekulares Heparin - perioperative und Langzeit-
thromboseprophylaxe.
Vortrag beim 103. Kongreß der Dt.Gesellschaft für Chirurgie,
München 1986
- 114) PLANES,A.,Vochelle,N.,Ferru,J.,Przyrowski,D.,Clerc,J.,
Fagola,M.,Planes,M.:
Enoxaparine low molecular weight heparin: its use in the
prevention of deep venous thrombosis following total hip
replacement.
Haemostas 16,152-158,1986
- 115) RAHMER,H.:
Medikamentöse Thromboseprophylaxe mit Dextran.
Langenbecks Arch Chir 345,365-369,1977
- 116) RIESER,R.H.:
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei perioperativer
Thrombembolieprophylaxe mit Heparin-Dihydroergotamin und sei-
ner Kombination in der Chirurgie.
Dissertationsschrift,Berlin 1981

- 117) ROUSSI, J.H., Houbouyan, L.L., Goguel, A.F.:
Use of low molecular weight heparin in heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic complications.
The Lancet I, 1183, 1984
- 118) RUMPF, K.D.:
Risiken der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe.
Referat auf dem 103. Kongreß der Dt. Gesellschaft für Chirurgie, München 1986
- 119) SAGAR, S., Thomas, D.P., Stamatakis, J.D., Kakkar, V.V.:
Oral contraceptives, antithrombin III activity, and postoperative deep vein thrombosis.
The Lancet I, 509-511, 1976
- 120) SANDLER, D.A., Duncan, J.S.:
Diagnosis of deep vein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram.
The Lancet II, 716-719, 1984
- 121) SANDOZ PHARMACEUTICALS:
Embolex product information.
East Hanover, NJ., 1985
- 122) SASAHARA, A.A., Di Serio, J., Singer, J.M.:
Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of post-operative deep vein thrombosis.
J Amer Med Ass 251(22), 2960-2966, 1984
- 123) SCOTT, D.A., Charles, A.F.
Studies on heparin - the purification of heparin.
J Biol Chem 102, 437-448, 1933
- 124) SHARNOFF, J.G., Kass, H.H., Mistica, B.A.:
A plan of heparinization of the surgical patient to prevent post-operative thromboembolism.
Surg Gynec Obstet 115, 75 ff., 1962
- 125) SIGEL, B.:
Diagnosis of lower limb venous thrombosis by doppler ultrasound technique.
Arch Surg 104, 174-179, 1972

126) SINAY,P., Jaquinet,J.C., Petitou,M., Duchoussoy,P.,
Ledermann,J., Choay,J.:

Total synthesis of a heparin pentasaccharide fragment having
high affinity for antithrombin III.

Carbohydr Res 132,C5,1984

127) SCHRADER,J.,Valentin,R.,Tönnis,H.J.,Hildebrand,U.,
Stibbe,W.,Armstrong,V.W.,Kandt,M.,Köstering,H.,
Quellhorst,E.:

Low molecular weight heparin in hemodialysis and
hemofiltration patients.

Kidney International 28,823-829,1985

128) STIEGLER,H.:

Antithrombogenität der Venenwand: klinische Erfahrungen und
experimentelle Studien.

Habilitationsschrift zur Erlangung des Grades eines habili-
tierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München 1987

129) TAKEDA,J.:

Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen in
healthy men with autologous 125-J-fibrinogen.

J Clin Invest 45(1),103-111,1966

130) THOMAS,D.P.:

Heparin

Clin Haematol 10(2),443-458,1981

131) THOMAS,D.P.,Barrowcliffe,T.W.,Curtis,A.D.:

Low molecular weight heparins: a better drug?

Haemostas 16,87-92,1986

132) THOMAS,L.:

Phlebographie

in: Komplikationen in der Röntgendiagnostik

Ed.: Ansell,G., Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1983

133) TRÜBESTEIN,G.:

Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose.

Dtsch med Wschr 111,589-590,1986

- 134) VINAZZER, H.:
Thromboseprophylaxe mit Dextran.
Med Welt 32(30/31), 1174-1177, 1981
- 135) VINAZZER, H., Woler, M.:
A new low molecular weight heparin fragment (PK 10169): in vitro and in vivo studies.
Thromb Res 40, 135-146, 1985
- 136) VIRCHOW, R.:
Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin Verlag
Meidinger, Sohn & Co., Frankfurt a. Main (1856)
- 137) VITOUX, J.F., Mathieu, J.-F., Roncato, M., Fiessinger, J.-M.,
Aiach, M.:
Heparin-associated thrombocytopenia. Treatment with low
molecular weight heparin.
Thrombos Haemostas 55(1), 37-39, 1986
- 138) WENZ, W., Nöldge, G.:
Thromboembolieprophylaxe und -therapie: röntgenologische Diagnostik.
Langenbecks Arch Chir 345, 337-343, 1977
- 139) WESSLER, S., Yin, E.T.:
Theory and practice of minidose heparin in surgical patients.
Circulation 47, 671 ff., 1973
- 140) WHEELER, H.B., Pearson D., O'Connell, D., Mullick, S.C.:
Impedance phlebography
Arch Surg 104, 164-169, 1972
- 141) ZAHAVI, J., Kakkar, V.V.:
ß-Thromboglobulin - a specific marker of in vitro platelet
release reaction
Thromb Haemostas 44, 23-29, 1980
- 142) ZEKERT, F.:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit Aggregationshem-
mern
Langenbecks Arch Chir 345, 359-364, 1977

Lebenslauf

Am 24. Januar 1958 wurde ich als viertes von sechs Kindern der Eheleute Dr. jur. Rudolf Vollmar (Rechtsanwalt) und Margot Vollmar geb. Völter in Heilbronn a.N. geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Heilbronn von 1965 bis 1968 wechselte ich auf das humanistische Theodor-Heuss - Gymnasium in Heilbronn und legte dort 1977 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1977/78 begann ich an der Universität Freiburg i.Brsg. das Studium der Humanmedizin.

1979 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Freiburg. Ab dem Wintersemester 1979/80 setzte ich mein Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München fort. Hier legte ich im Mai 1984 die Ärztliche Prüfung ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich im Juni 1984.

Von Juli 1984 bis September 1985 leistete ich in Lüneburg und Mannheim meinen Wehrdienst als Arzt.

Seit Juli 1986 arbeite ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals Stuttgart (Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Kraft).

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med. G.Heberer danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu arbeiten.

Herrn Dr.med. H.Stiegler bin ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und Hilfe bei der praktischen Durchführung und Abfassung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Den Schwestern und Pflegern der Stationen G6 und H7 danke ich besonders für ihre tatkräftige Mithilfe und die Übernahme der mit dieser Studie verbundenen Mehrarbeit.

Herrn Prof.Dr.med. L.Sunder-Plassmann danke ich für seine vorbereitende Arbeit zu diesem Thema.

